

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

# 四国医学雑誌

第71巻 第5,6号 (平成27年12月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 71, No. 5,6 (December 25, 2015)*

特集：これからの遺伝診療を考える



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 71巻5, 6号 目次

## 特集：これからの遺伝診療を考える

巻頭言	安友康 二 苛原稔	95
遺伝診療の基本知識，現状とこれからの展望	井本逸 勢	97
小児神経疾患と遺伝子	東田好 広	101
遺伝性乳がんについて	丹黒章 他	105
先天性難聴と遺伝子変異	島田亜 紀	111

## 総説：教授就任記念講演

メタボリックシンドローム関連肝疾患モデル動物の開発と応用 ～ヒト病態解析への疾患病理学的アプローチ～	常山幸 一	113
---	-------	-----

## 原著：第35回徳島医学会賞受賞論文

当院における光選択的前立腺蒸散術（PVP）の臨床的検討	西谷真 明 他	121
-----------------------------	---------	-----

## 症例報告：

胃・上行結腸・直腸の3重複癌に対して一期的に腹腔鏡下手術を施行した1例	藏本俊 輔 他	127
腹腔鏡下胃全摘術後に2度の Petersen's hernia 修復術を要した1例	松下健 太 他	133

## 症例報告：第13回若手奨励賞受賞論文

腹部鈍的外傷後，遅発性に生じた横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例	大楠祐 一郎 他	137
--------------------------------	----------	-----

## 症例報告：第14回若手奨励賞受賞論文

クリゾチニブが奏効した Performance Status 不良 anaplastic lymphoma kinase 遺伝子転座陽性肺腺癌の1例	梶田敬 介 他	141
非糖尿病性腎不全で維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した 後期高齢者の1例	麻植れい か 他	149
関節リウマチに対するメトトレキセート治療中に高度の 汎血球減少を来し死亡した5例の検討	上村宗 範 他	155

## 学会記事：

第35回徳島医学会賞受賞者紹介	山田真 一郎 森本佳 奈 西谷真 明	159
第14回若手奨励賞受賞者紹介	梶田敬 介 上村宗 範 麻植れい か	160
第251回徳島医学会学術集会（平成27年度夏期）		163

総目次（平成27年）

投稿規定

# Vol. 71, No. 5, 6

## Contents

### *Special Issue : Recent progress and future development of genetic medicine*

K. Yasutomo and M. Irahara : Preface to the Special Issue .....	95
I. Imoto : Essential knowledge of genetic medicine -current issues and future plans-.....	97
Y. Toda : Genetic examination of pediatric neurological disorders .....	101
A. Tangoku, et al. : Hereditary breast cancer .....	105
A. Shimada : Genes and Congenital hearing loss .....	111

### *Review :*

K. Tsuneyama : New animal models for the translational study of metabolic syndrome-associated liver diseases .....	113
---	-----

### *Original :*

M. Nishitani, et al. : Clinical results of photoselective vaporization of the prostate in our institution .....	121
--	-----

### *Case reports :*

S. Kuramoto, et al. : A case of the synchronous gastric, ascending colon, and rectal cancer which was treated with laparoscopy .....	127
K. Matsushita, et al. : Recurrence of Petersen's hernia after laparoscopic-assisted total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction .....	133
Y. Okushi, et al. : A case of transverse colon hiatal hernia that occurred in the late onset after blunt abdominal injury .....	137
K. Kajita, et al. : A case of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with a poor performance status successfully treated with crizotinib .....	141
R. Oe, et al. : A late elderly patient who developed acute-onset type 1 diabetes in the course of maintenance hemodialysis for non-diabetic renal failure .....	149
M. Uemura, et al. : The clinical features of 5 cases that died of severe pancytopenia under treatment with low-dose MTX for rheumatoid arthritis .....	155

---

## 特集 これからの遺伝診療を考える

---

### 【巻頭言】

安友康 二 (徳島大学大学院医歯薬学研究部生体防御医学分野)  
苛原 稔 (徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野)

遺伝診療は、従来はまれな特別の家系だけが関係する疾患を取り扱う狭い範囲の医療と考えられてきた。しかし、最近の遺伝子検査技術の進歩により、すでにヒトの全ての遺伝子配列が決定され、また少量の非侵襲的な検体（血液や唾液など）で遺伝子の検査が可能となり、市販の遺伝子検査も行われるようになってきた現状においては、すべての医療分野に関係し、医療者が知識として習得しておかねばならない、一般的な医療になりつつある。

一方、遺伝子の全てを検査できる現在、その技術をどのように応用するかが極めて遅れている現状がある。遺伝子的に変異があることと病的な異常とは同一なのか、異常は確率論と並行するがどのように出現頻度を考えるのか、異常を簡単に排除する社会が本当に正しいのか、さらに遺伝子を調べる上でわれわれが考えなければならない倫理的、社会的な指摘をどう扱うのか、臨床応用における問題は山積している。すなわち、検査技術は進歩により遺伝診療は図体が大きくなったが、その患者への応用方法には未熟なままにある。

遺伝診療で特に重要なのは、適切なカウンセリングとともに適切な診療を行うことであり、あらゆる診療領域での適切な遺伝の知識（カウンセリングを含めて）が必要となっている。そのためには、早急に遺伝専門医や遺伝カウンセラーの遺伝診療を支える医療人の育成を図る体制の整備が必要である。さらに、遺伝診療を円滑に行うためには、適切な施設の整備を整える必要がある。その施設は、多くの診療科に専門医がいて遺伝診療に参加でき、倫理面での検討が可能で、個人情報情報を正確に安全に管理できる条件が満たされなければならない。徳島県でもこのような施設を整備して遺伝診療体制を早期に構築する必要がある。

幸い、徳島大学には人類遺伝学会の専門医養成施設であり、遺伝診療のエキスパートが揃っている。そこで、本シンポジウムでは基調講演として、井本逸勢教授から遺伝診療の基本知識、現状とこれからの展望を概説していただき、小児、外科、耳鼻咽喉科、産科婦人科の各診療科からそれぞれの領域のトピックスを報告していただくことにした。

## 特集 これからの遺伝診療を考える

- ・ 遺伝診療の基本知識, 現状とこれからの展望  
井本逸勢 … 97
  
- ・ 小児神経疾患と遺伝子  
東田好広 … 101
  
- ・ 遺伝性乳がんについて  
丹黒章他 … 105
  
- ・ 先天性難聴と遺伝子変異  
島田亜紀 … 111

**特集：これからの遺伝診療を考える****遺伝診療の基本知識，現状とこれからの展望**

井本 逸 勢

徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野

(平成27年11月9日受付) (平成27年11月11日受理)

次世代シーケンサーの登場により，遺伝子解析が臨床現場に普及し，今後より広く遺伝診療が進んでいくことは確実である。このような中で，社会の側も遺伝を正しく理解し対応していく必要がある。一方，遺伝診療を提供する側にも早急な体制の整備が求められる。

**はじめに**

病気の原因には，大きく分けて環境要因と遺伝要因の2つがある。近年の遺伝医学の急速な進歩により，多くの病気に関係する遺伝要因が明らかにされている。その成果は，解析方法の技術的な進歩も手伝って，臨床の場面で用いられるようになり，遺伝子診断や遺伝子治療などの形で実施されている。最近の，母体血を用いた胎児染色体検査（NIPT，いわゆる「新型出生前診断」）の開始や，米国の有名女優による遺伝性乳癌に対する予防的乳房・卵巣切除のニュースは，このような遺伝医療が身近なものとして興味を引いた例である。しかし，従来わが国では，遺伝についての教育が不十分でその理解なしに検査だけが独り歩きしていく可能性があり，一方で遺伝医療サービスを提供する側も十分な体制がとれていないと言いつく地域格差が存在している。遺伝診療の基盤となる考え方を整理するとともに，徳島大学での取り組みを例に今後の遺伝医療の展開に関する提言を行いたい。

**遺伝を正しく理解する**

従来，わが国では，遺伝病といわれるものは，まれで特別な人や家系だけに関係したものであり，健康な人に

は関係ないという印象が強かった。「遺伝」がその字の通り「遺伝継承」，すなわち「蛙の子は蛙」として理解されてきたために，「遺伝病」は特定の疾患が代々家族の中で受け継がれていく病といった文脈で理解され，「遺伝」の暗いイメージに繋がってきたと考えられる。このため，遺伝，特にヒトの遺伝は，学校教育でも扱われず，社会でも正しい知識の普及がなされてこなかった結果，情報不足がさらに不安を助長させている。前述のようなニュースや「遺伝子で自分の体質や未来がわかります」といった市販の遺伝子検査ビジネスの登場により，誰もが遺伝や遺伝子の影響を受け得ることを意識させられるようになっており，その利用や結果の解釈を正しく行うために，遺伝の正しい理解の普及が不可欠になっている。遺伝は，遺伝継承だけでなく「多様性」，すなわち「鷹が鷹を生む」側面を持ち，実際，遺伝病は，全ての人がかかりうる決して他人ごとではない病気であり（図1，図2），遺伝や遺伝医学に関する誤解や偏見のない理解が，社会を構成するすべての人に求められている。遺伝は遺伝継承と多様性を担保する中立な生命現象であることを正しく理解するために，その知識を得られる学校教育の拡充はもちろん，社会全体の遺伝リテラシー向上につながる活動が必要となっている。さらに，遺伝子によって保険の加入や就職などの場で差別が起こらない法整備も必要となる。

**次世代シーケンサーの登場による遺伝医療の変化**

一方医学・医療の側も，遺伝医学研究の成果を正しく医療の場に活用できる体制が求められている。医療の本

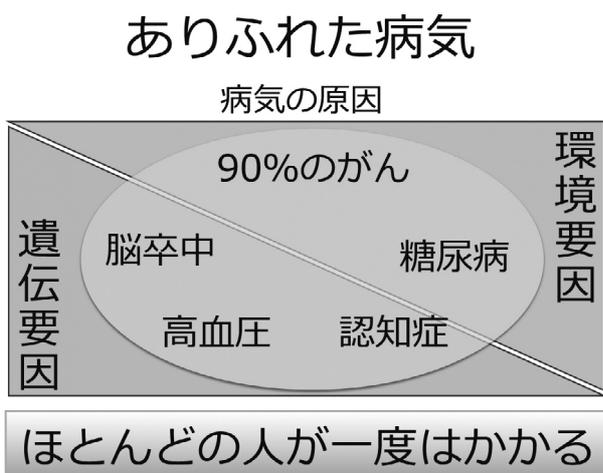


図1 ほとんどの人が罹患するありふれた病気も遺伝疾患である  
(20150802講演 3-6)

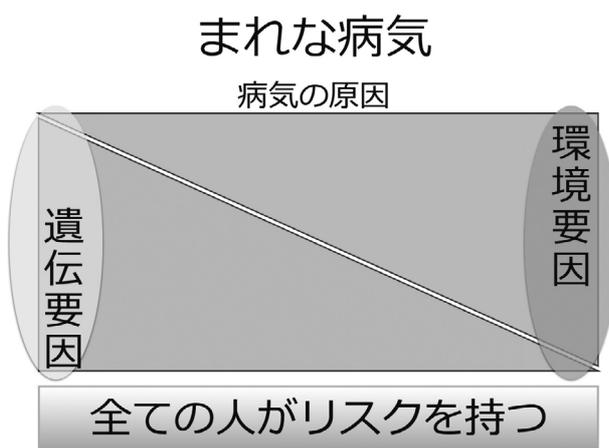


図2 まれな疾患のリスクは、全ての人を持っている  
(20150802講演 3-7)

質を考えれば、一つの原因遺伝子のみでおこるような病気であっても、原因がわからなかった時代から診療や治療を行い克服できたものは多く、遺伝子を調べて原因を特定したり診断をすることのみが遺伝医療ではないことは明らかである。原因や病気ではなく人を患る、という医療の本質は、遺伝診療の中でも変わらない本質である。

しかし、次世代シーケンサーが登場し、大量のゲノム情報を短時間で安価に解析できる技術が普及してきたことで、人類は、想像を越えて急速に個人がゲノム情報をあらかじめ得て持ち歩く時代に突入しようとしているこ

とで、状況が変わりつつある。前述した遺伝子検査ビジネスのレベルに留まらず、実臨床の場面でも、愁訴—診察—検査—診断—治療の伝統的な phenotype first の医療から、あらかじめ遺伝的な背景を知っている前提 (genotype first) で行う医療への転換が生じてきており、医療サービスを行う側もこれに対応していかなければならない。遺伝医療は、今後、医療の場において遺伝子診断を含め遺伝情報を活用して対象者の便益になるように医療を展開するために必須の機能として整備していかなければならない。

#### 遺伝医療を提供する側に求められるもの

このため、今後は医療の中では、病気の原因となる遺伝因子や医療の最新の情報を持ちながら、同じ病気を罹っていてもそれぞれの人やその家族によって異なる状況を考慮した診療を行うことをサポートできる専門の遺伝医療の提供は欠かせない (図3)。遺伝継承という点でも多様性という点でも罹患者のみが遺伝医療の対象となるわけではないし、対象疾患もあらゆる診療科にまたがっている。病気と遺伝について不安や悩みを持つ場合や遺伝子診断を考える場合、罹患者やその家族・血縁者はもちろん各診療科の医師に対して最新の情報提供や適切な助言を行う遺伝診療部門は、全国の大学病院や医療センター・がんセンターに整備されてきた。しかし、診

### 専門の遺伝診療の必要性

- 最先端の遺伝子や遺伝の知識
- 医療・医学以外の情報提供
- 家族、未発症者（健康な方）も対象
- 一つの病気が多数の診療科にまたがる
- さまざまなまれな病気に対応

図3 医療において専門の遺伝診療が必要な理由  
(20150802講演 3-11)

療活動のほとんどが保険診療の対象外となり自費診療で行われる遺伝診療は、病院においては不採算部門として顧みられなかったり、対応できる臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどが採用されていないことから、きめ細かい対応の必要な遺伝医療の場に必要な専門スタッフの配置はほとんどが行われていないのが実情である。扱う病気の多様性と心理的・社会的なケアなど多面的な対応が必要となる場合が多いことから、今後は、専任の臨床遺伝専門医に加えて、非医師の認定遺伝カウンセラー、遺伝看護師、助産師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなどのチーム医療が行える専門部門としてさらに整備される必要がある。徳島大学病院でも、全ての臨床遺伝専門医は、兼任で遺伝相談室における遺伝カウンセリングにあたっており、認定遺伝カウンセラーも雇用されていない。そのような中でも、遺伝カウンセリングの実施のみならず、次世代の臨床遺伝専門医や看護師・助産師の教育活動、臨床各科の遺伝子検査の支援やコンサルトへの対応、遺伝性腫瘍の遺伝診療体制や出生前診断の適切な実施のための体制の構築、社会への啓発活動などを進めている。徳島で唯一の遺伝診療部門を持つ病院として徳島大学病院が県内外での遺伝医療において果たす

役割は大きく、筆者は、今後遺伝診療部門としての遺伝相談室のスタッフと機能の拡充を望んでいる。

#### おわりに

遺伝子医療革命が進む中、個々人が健康で健全に生きていくためには、遺伝に関する正しい認識と知識を持つことが必要不可欠になっている。遺伝医療サービスを提供する側も、専門性とわかり易さを担保した高品質の医療の提供体制を早急に整備する必要がある。さらに、教育と啓発により社会全体の遺伝リテラシーを高めることで、遺伝的な多様性を受け入れて、「みんな違ってみんないい」ことを前提にしたより健全で暮らしやすい社会を作っていくことが、成熟したわが国の未来にとって必須の課題である。

#### 文 献

桜井晃洋：誰もが“遺伝”を正しく知る社会へ。医学のあゆみ, 250(5)：433-436, 2014

*Essential knowledge of genetic medicine -current issues and future plans-**Issei Imoto**Department of Human Genetics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan***SUMMARY**

In the personal genome sequencing era, genetic medicine using next-generation sequencing will be spread rapidly in the clinical setting. In such a situation, everyone in the society should understand the genetic knowledge of an individual through two aspect, heredity and variation. In addition, health care provider should establish the system to provide the appropriate genetic medicine.

Key words : genetic medicine, health care, personal genome

**特集：これからの遺伝診療を考える****小児神経疾患と遺伝子**

東田 好広

徳島大学医歯薬学研究部小児科学分野

(平成27年11月2日受付) (平成27年11月18日受理)

**はじめに**

小児科神経外来を受診するきっかけはさまざまであるが、例えば、①運動発達の遅れ(首が座らない, 歩けない, 四肢の緊張が強いなど), ②知的発達の遅れ(言葉が遅い/出ない, 指示を理解できないなど), ③行動異常(落ち着きがない, こだわりが強い, 暴力をふるうなど), ④意識障害(失神, 痙攣など)といった主訴が考えられる。まずは発症時期や原因となりそうな外傷や既往の確認を行い, 次いで血液検査, 頭部CT/MRI, 脳波検査, 筋電図, 聴力/視力検査といった器質的異常の精査を行うという流れであるが, 各種検査によっても明らかな器質的原因が指摘できないということも少なくない。そのような場合は遺伝学的検査が考慮される。先天異常症は出生時の約5%とされているが, 胎生期~出生前後に認められる各種疾患(心疾患, 先天奇形, 神経筋疾患, 血液疾患, 皮膚/骨格異常, 耳鼻科/眼科的疾患など)の半数が染色体・遺伝子異常を伴う。その他5%が環境因子, 残り半数は不明とされているが, そのうちの多くで未発見の遺伝的な異常を伴っていると考えられる。

**遺伝に関する検査を行うとき**

明らかな器質的異常により症状の説明がつく場合(重度新生児仮死→虚血性低酸素性脳症, てんかん性脳症(West症候群など), 外傷性(出血, 脳挫傷, 虐待),

細菌性髄膜炎, 感染性脳炎/脳症など)は遺伝子検査の対象にはならないと思われるが, 遺伝的な問題が間接的に器質的異常をきたしやすい状況を作り出す可能性はあり, 注意が必要である。一方, 外表奇形(顔貌異常, 皮膚, 骨格の異常, 頭囲拡大など), 内臓奇形(心疾患, 腸管の異常, 腎奇形など), 機能異常(視力, 聴力異常など), 神経筋疾患(精神運動発達遅滞, 筋緊張低下など)などが先天的に単独あるいは複数認められる場合には遺伝学的検査を考慮する。

**遺伝学的検査****<染色体 G-band 検査>**

遺伝学的検査でまず行う検査としては染色体 G-band 検査があげられる。ギムザ染色により現れる特徴的なバンドパターンにより染色体を同定するものであるが, 施行が簡便であり, 保険適用であること, 全染色体を網羅できるのでスクリーニングとして有用であることなどから第一選択と考えられる。この検査では染色体の数的異常と構造異常を検出できるが, 目視による判断のため, 検者の能力に左右されることや, 比較的大きな欠失, 重複しか検出できない(10Mb程度)という欠点がある。また, 培養細胞を用いるので, 異常細胞が培養中に欠落して正常とされることがある。

### <FISH (fluorescence in situ hybridization) 法>

FISH 法は目標領域に相補的な遺伝子や DNA 断片を蛍光標識後、患者染色体 DNA とハイブリダイゼーションし、蛍光シグナルとして検出するものである。G-band 検査に比べて検出感度ははるかに高く、微小な欠失、重複を検出できる。種々の疾患が保険適用内で検査可能である (表)。また、染色体の由来を判定する目的 (マルチカラー FISH や SKY 法) にも使われている。しかしあらかじめ決まった疾患に特異的な領域の DNA プローブを用いる関係上、ある程度症状から疾患を予測したうえで検査を出すことになり、目的とする疾患が不明の場合には用いることができない。また目的の疾患であっても、数的異常がなければ検知できないことがある (Prader-Willi 症候群におけるゲノム刷り込み現象など)。

表. FISH 法で検出可能な先天性疾患例

疾患名	領域
Wolf-Hirschhorn 症候群	(4p16.3)
Sotos 症候群	(5q35)
Williams 症候群	(7q11.23)
Angelman 症候群	(15q11.2)
Prader-Willi 症候群	(15q11.2)
Miller-Dieker 症候群	(17p13.3)
22q11.2欠失症候群	(22q11.2)
1p36欠失症候群	(1p36)
9q34欠失症候群	(9q34)
22q13.3欠失症候群	(22q13.3)

### <マイクロアレイ>

マイクロアレイはあらかじめ塩基配列の明らかな多数の DNA プローブを基板上に配置しておき、これに結合した DNA 鎖を検出するものである。代表的な方法とし

て、正常対照と比較してコピー数異常を調べる比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH; comparative genomic hybridization) がある。全ゲノム領域の精査が可能でスクリーニングに向き、G-band 検査と比較してはるかに検出感度が高いことが特徴である。近年この方法による微細欠失の発見が多数報告されている。問題点は保険適用でないため検査費用が高価であること、コピー数異常を伴わない染色体構造異常は検出できないこと、検出された微細欠失や重複が既知のものでない場合は病的意義についての解釈が難しい場合があること、などである。

### <その他>

次世代シーケンサーによる解析などの方法も普及しつつあるが、未だ研究室レベルである。一部の疾患においては各学会ホームページなどに検体の受け入れ情報が掲載されている場合があるため、ある程度疾患の目星がついている場合には依頼できる可能性がある。しかし研究期間が終了すると解析依頼できなくなることがあり、注意が必要である。

### 最後に

近年、解析技術の目覚ましい進歩によりさまざまな遺伝子異常症が判明しているが、それに比例して臨床医が全ての疾患を把握することが非常に困難になっており、専門家と連携して診療を行っていく必要性が増加している。一方臨床現場で選択できる検査法はまだまだ限られており、今後スクリーニングに適したマイクロアレイの保険適応などを期待したい。

### 文 献

- 1) 藤田京志, 松本直通: 次世代シーケンサー入門. 産科と婦人科, 6(33): 715-20, 2014
- 2) 磯部泰司, 三浦偉久男: 染色体・遺伝子検査. 日本

- 臨床, 72(3) : 418-29, 2014
- 3) 山本俊至 : 染色体異常の診断の進歩・マイクロアレイ染色体検査. 小児科臨床, 66 : 1215-22, 2013
  - 4) 齋藤伸治 : 新技術 DNA アレイ解析. 現代医学, 60(2) : 347-52, 2012
  - 5) 山本俊至, 下島圭子 : アレイ CGH 法 : 新技術によるてんかんの遺伝子研究. Epilepsy, 5(1) : 47-52, 2011
  - 6) 大橋博文 : 染色体異常症の基礎と病態. 小児科診療, 1(25) : 25-30, 2009

## *Genetic examination of pediatric neurological disorders*

*Yoshihiro Toda*

*Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Tokushima, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

For children with neurological disorders, we are often unable to identify any abnormalities during the examination based on the blood test, CT/MRI, EEG, EMG, etc. In such cases, it becomes necessary to check for congenital genetic anomalies, especially when two or more symptoms involving external malformation, organ malformation, and defect in eyesight or hearing ability are found. Under clinical settings, the G-banding stain is the first such test to be conducted. Although the cost is covered by insurance and the test can be used to examine all of the chromosomes, it is only capable of detecting comparatively large deletions and duplications. The FISH method, however, has far higher sensitivity compared to the G-banding in terms of identifying deletions and duplications. Unfortunately, since it utilizes specific DNA probes, it cannot be used without first specifying a particular target disease. Moreover, even if the correct target disease is chosen, this test consistently produces numerical abnormalities. Therefore, we may find it best to use the microarray-based comparative genomic hybridization (array CGH). This test makes it possible to analyze an entire genome domain, and the sensitivity is much higher than that of G-banding. In recent years, a large number of microdeletions have been found by this method. However, this method is expensive because it is not covered by insurance, and structural anomalies without abnormalities in the copy number are also undetectable. In addition, although analyses using next-generation sequencers are becoming more widespread, this test is still performed in the laboratory. At present, various gene abnormalities are being identified in pediatric neurological disorders through the progress of gene-analysis technology. Therefore, our knowledge of the genetic diseases we analyze is increasing rapidly, and we frequently need to consult with genetic specialists. Unfortunately, since the types of examinations available in clinical settings are still somewhat restricted, we hope that the costs of a microarray analysis suitable for these types of genetic screening will soon be covered by insurance.

Key words : pediatrics, G-banding, FISH, Array CGH, DNA sequencers

特集：これからの遺伝診療を考える

遺伝性乳がんについて

丹 黒 章<sup>1)</sup>, 田 所 由紀子<sup>1)</sup>, 武 知 浩 和<sup>1)</sup>, 鳥 羽 博 明<sup>1)</sup>, 中 川 美砂子<sup>1)</sup>,  
森 本 雅 美<sup>1)</sup>, 橋 本 一 郎<sup>2)</sup>, 安 倍 吉 郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院食道乳腺甲状腺外科

<sup>2)</sup>同 形成外科

(平成27年11月13日受付) (平成27年11月25日受理)

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 Hereditary breast cancer and/or ovarian cancer (HBOC) が日本でも話題になっている。乳がんの家族歴のある家族性乳がんは日本でも10~20%に認め、そのうち HBOC が3~5%存在すると考えられている。家族歴を有する乳がん患者には詳細な家族歴聴取と遺伝カウンセリングを行い、保険適応外であるが遺伝子検査も行うことができる。遺伝子キャリアに対してはNCCNのガイドラインでは予防的切除が推奨されているが、保険適応ではない。タモキシフェンなどの薬剤による予防, MRIを用いた検診も推奨されている。

徳島大学病院でも乳腺専門医, 臨床遺伝専門医とカウンセラーによる HBOC に対する対応を開始しており, 私費診療ではあるが遺伝子検査も受けることができる。

現在, 世界で年間100万人以上が乳がん と診断され, 40万人以上が乳がんで亡くなっている。乳がんは女性のがんの23%を占め, 女性のがんの中で罹患はトップである。日本でも乳がんは徐々に増加しており, 年間8万人が罹患し, 1万4千人が乳がんで死亡していると推測される<sup>1)</sup>。日本人の乳がんの特徴は40歳代に罹患のピークがあり働き盛り, 子育て中の女性がかかるがんであることで, 乳がん死亡年齢も他のがんに比べて若く, 50歳代にピークがあり, 34-44歳までの死亡原因の第一位である<sup>1)</sup> (図1)。

乳がんは女性ホルモン (エストロゲン) によって発育

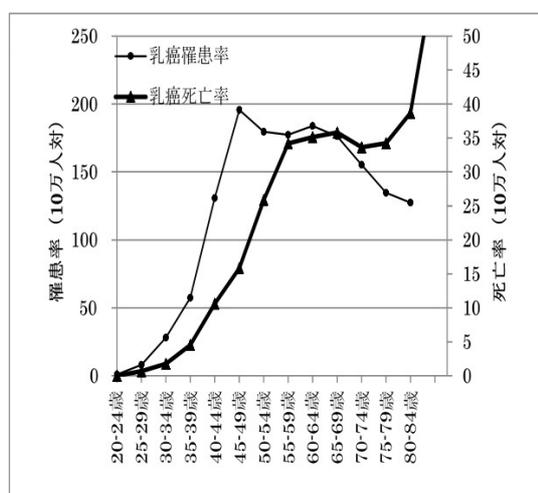


図1) 日本人の年代別にみた乳がん罹患率と死亡率<sup>1),2)</sup>  
日本でも乳がんは徐々に増加しており, 年間8万人が罹患し, 1万4千人が乳がんで死亡していると推測される<sup>1)</sup>。日本人の乳がんの特徴は40歳代に罹患のピークがあり働き盛り, 子育て中の女性がかかるがんであることで, 乳がん死亡年齢も他のがんに比べて若く, 50歳代にピークがあり, 34-44歳までの死亡原因の第一位である<sup>1)</sup>。  
※罹患率は2008年 (非浸潤がんを含む), 死亡率は2012年の数値  
1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計値.  
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>  
(2014. 2. 11.)

し, 初潮年齢の低下と閉経の高齢化, すなわち女性ホルモンの暴露期間が長いことや, 閉経女性のホルモンに影響する肥満やホルモン補充療法も発症に関与している。もう一つの重要なリスク因子として遺伝性乳がんがある。遺伝性乳がんにはゆっくり発育するホルモン感受性のも

のが少なく、成長が早くて若年発症することも相まって性質（たち）が悪いことがわかっているが、日本ではそれほど多くないと信じられ、あまり関心を持たれていなかった。母親と叔母が乳がんを発症した女優が遺伝子検査で乳がん発症の遺伝子 BRCA の異常を持つことが判明し、予防的乳房切除と乳房再建術を行ったことが報道され、遺伝性乳がんに対する関心が高まっている。

### 家族性乳がんと遺伝性乳がん

乳がん患者のほとんどは家族歴に関係なく発症する。しかし、血縁者に乳がん、卵巣がん患者が複数人いる場合、乳がんにかかりやすい体質を受け継いでいる可能性があり「家族性乳がん」と呼ばれる。家族性乳がんのうち遺伝子の異常が判明しているものを「遺伝性乳がん」と呼ぶ。遺伝性乳がんの患者のほとんどは BRCA1か BRCA2の遺伝子異常を持っているが、未だ同定できていない遺伝子もある<sup>2)</sup> (図2)。

### 日本における遺伝性乳がんの現状

本邦における遺伝性の頻度はそれほど多くないものと

## 家族性乳がんと遺伝性乳がん



図2) 家族歴のある家族性乳がんは日本でも10~20%に認め、そのうち HBOC が3~5%存在すると考えられている。

考えられ、あまり関心が払われていなかった。近年の研究により、日本においても東アジア諸国でも欧米と同程度の遺伝性乳がんが存在することが次第に明らかになってきた<sup>2-4)</sup>。本邦では年間8万人が乳がん罹患すると推計されており、そのうち10~20%が家族性乳がん、3~5%が遺伝性乳がんの可能性があると考えられており、年間2,000~4,000人の遺伝性乳がんが発症している可能性がある。

BRCA の変異を持つ未発症のキャリアが発症する可能性は50歳までに33~50% (一般人は2%)、70歳までに56~87% (一般人は7%) と推計されており、70歳までに卵巣がんを発症する可能性は27~44% (一般人は2%) とされている<sup>2)</sup>。日本でも HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome) (遺伝性乳がん卵巣がん症候群) コンソーシアム (<http://hboc.jp/>) が創設され、整備の遅れている遺伝性乳がんに対処するシステム構築のための活動が始まっている。

### HBOC が疑われる場合の対処方法

遺伝子検査は、本人が45歳以下で発症した乳がんの場合、50歳以下の発症でも両側性乳がんか卵巣/卵管/腹膜がん、近親者が2名以上乳がんまたは卵巣/卵管/腹膜がん、近親者が男性乳がん本人が卵巣/卵管/腹膜がんの既往があるなどに危険因子がそろっていれば検査することが薦められている。NCCN ガイドラインで HBOC 検査が推奨される基準を表1に示す<sup>5)</sup>。

しかし、この検査も保険の適応ではなく、日本での費用は患者本人で21万円、血縁者3万5千円と高額である。異常が見つかった場合の対処に関しても専門的な知識や精神的なサポートが必須であるので、検査を受ける前には必ず遺伝カウンセラーによるコーディネートを受けることが薦められる。

表1 HBOC 検査基準

- \* 乳がん感受性遺伝子変異が家系内で確認されている
- \* 本人が乳がん発症者でかつ以下の項目に1つ以上該当する場合
  - 本人が45歳以下の乳がん
  - 本人が2つの原発性乳がん第1がんの診断が50歳以下
  - 本人が50歳以下（診断時）でかつ第3度近親者内に年齢を問わない乳がん
  - 本人が60歳以下のトリプルネガティブ乳がん
  - 第3度近親者内に年齢を問わない乳がんが2人以上
  - 第3度近親者内に卵巣がんが1人以上
  - 第3度近親者内に年齢を問わない膵がんまたは進行性前立腺がんが2人以上
  - 第3度近親者内に男性乳がん
- \* 本人が卵巣がん/卵管がん/原発性腹膜がん
- \* 本人が男性乳がん
- \* 本人が年齢を問わない膵臓がん・進行性前立腺がんかつ第3度近親者内に2人以上の乳がん・卵巣がん・膵臓がん・進行性前立腺がん
- \* 本人が未発症で第1度/第2度近親者が上記の基準にあてはまる

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. (Ver 2.2015) より改変

### 遺伝子異常が発見された場合の対応

もし、遺伝子の異常が見つかった場合の対処法としては欧米のガイドラインでは予防的乳房切除が推奨されている。現在、日本 HBOC コンソーシアムの登録事業によりわが国の HBOC のデータベースを作成して、日常の遺伝カウンセリングで有用な情報を提供できるよう準備が進められている。リスク低減手術もわが国で徐々に認識が広まり実施されるようになっており、卵巣卵管切除術が、卵巣がんの発症率低下だけでなく生存率を改善することが示され、NCCN のガイドラインでは BRCA 1/2 変異陽性者に予防的卵巣切除が推奨されている。予防的乳房切除が乳がんの発症リスクを下げるのは確実であるが、これまで生存率を改善しているデータは乏しかった。しかし、近年は罹患側と反対側の乳房を切除することが生存率の改善に寄与しているというデータが示

されている<sup>5,6)</sup>。化学予防すなわちホルモン剤（タモキシフェン）服用による発症予防も選択肢の一つであるが、ホルモン非感受性乳がんが多い遺伝性乳がんでは効果は期待できない。マンモグラフィや超音波検査、MRI による密度の濃い検診を定期的に行うことがもう一つの選択肢になる。MRI スクリーニングは有用性を示すデータもあり、日本乳癌検診学会から乳がん発症ハイリスクグループに対する MRI スクリーニングに関するガイドラインが出されている<sup>7)</sup>。

### 徳島大学病院における乳腺外来、遺伝相談室での対応

徳島大学病院では発症した患者さんに対する切除手術を行っており、希望があれば形成外科の協力のもと乳房再建術も一般診療として行っている。しかし、現時点では保険適応がない対側乳房に対する予防的乳房切除は行っていない。

2007年1月から2013年10月までに当科で治療し、情報を入力し得た乳がん患者598例を対象として、NCCN ガイドラインで推奨される遺伝性乳がんを考慮すべき項目（家族歴、45歳以下、両側乳がん、男性乳がん、卵巣がんの既往）を用いて検討した結果、家族歴を有する症例は98例（16.4%）であり、第1度近親者74.4%、第2度22.4%、第3度3.6%であった。45歳以下は99例（16.5%）、両側乳がんは19例（3.2%）、男性乳がんは5例（5.1%）、卵巣がんの既往は1例であった。1項目以上該当したものは194例（32.4%）、2項目以上該当したものは27例（4.5%）であった。すなわち、当院における遺伝性乳がん「一次拾い上げ」の対象となる患者は32.4%であり、既往歴や家族歴をより詳細に聴取すると対象はさらに増えると予想される。

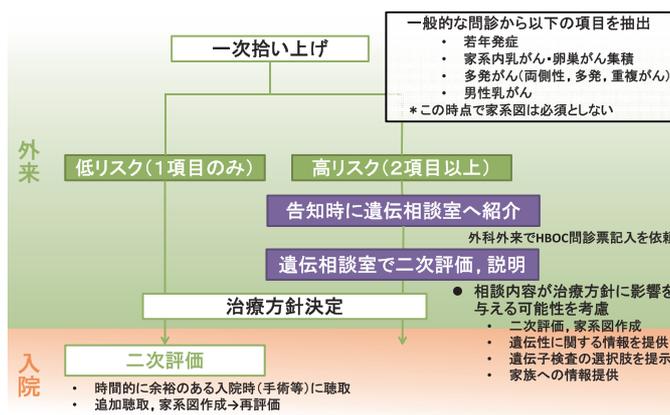
徳島大学病院には県下唯一の遺伝相談室があり、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーが乳腺専門医と共に対応している（図3）。また、検査手順（図4 AB）や遺伝子検査の料金設定（図5）などの整備を他施設にさきがけて整えている。

遺伝子検査・遺伝カウンセリング実施施設 (31施設)

秋田大学医学部呼吸器乳腺内分泌外科	聖路加国際病院	岡山大学病院
東北大学病院乳腺外科	東京女子医大東医療センター	広島市立安佐市民病院外科
星総合病院外科	新宿プレストセンタークサマクリニック	山口大学消火器・腫瘍外科
信州大学医学部附属病院乳腺内分泌外科	横浜市立大学センター病院	四国がんセンター
群馬県立がんセンター	埼玉社会保険病院	高知大学外科
栃木県立がんセンター	聖隷浜松病院	徳島大学食道乳腺甲状腺外科
東京医科大学茨城医療センター	三重大学乳腺センター	九州医療センター
昭和大学病院乳腺外科	名古屋市立大学病院	九州がんセンター乳腺科
癌研究会有明病院	大阪大学乳腺内分泌外科	相良病院
日本大学医学部附属板橋病院	京都第一赤十字病院	
順天堂大学病院	兵庫医科大学乳腺内分泌外科	

図3) 遺伝子検査・遺伝カウンセリング実施施設

A 徳島大学 スクリーニングの流れ



B 徳島大学 スクリーニングの流れ

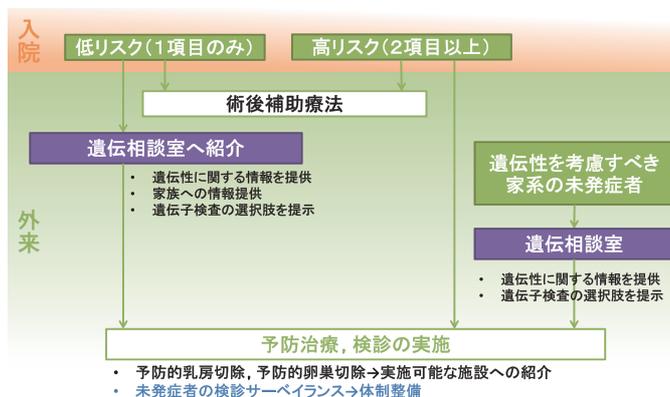


図4 AB) 徳島大学病院における遺伝カウンセリングの流れ  
 遺伝性に関する情報提供と遺伝子検査の選択肢の提示  
 遺伝性を考慮すべき患者、同家系の未発症者が対象  
 遺伝性に関連する情報を提供  
 遺伝子検査の選択肢があることを提示

遺伝子検査料金設定

No	対象疾患	検査項目	徳島大学	京都大学		大分大学	
			料金	料金 ( 比較 )	料金 ( 比較 )		
1	遺伝子乳がん・卵巣がん	HBOCスクリーニング	207,910	244,300 ( ▼ 36,390 )	201,495 ( △ 6,415 )		
2		BRCA MLPA	35,110	44,400 ( ▼ 9,290 )	33,495 ( △ 1,615 )		
3		クイックHBOC	272,710	×	×		
4		HBOCシングルサイト	35,110	46,700 ( ▼ 11,590 )	33,495 ( △ 1,615 )		
5	リンチ症候群	MLH1/MSH2/MSH6フルシークエンシング	164,710	×	159,600 ( △ 5,110 )		
6		MLH1/MSH2フルシークエンシング	110,710	発端者 210,000円×			
7		MLH1フルシークエンシング	78,310	家族 35,000円×			
8		MSH2フルシークエンシング	67,510	×			
9		MSH6フルシークエンシング	56,710	×			
10		PMS2フルシークエンシング	78,310	×			
11		MLH1/MSH2 MLPA	35,110	×	33,600 ( △ 1,510 )		
12		追加MLH1/MSH2 MLPA	24,310	×	×		
13		MMRシングルサイト	35,110	×	33,600 ( △ 1,510 )		
14		APCフルシークエンシング	89,110	×	×		
15	家族性大腸腺腫瘍	APC MLPA	35,110	×	×		
16		追加APC MLPA	24,310	×	×		
17		APCシングルサイト	35,110	×	×		
18	Li-Fraumeni症候群	TP53 フルシークエンシング	89,110	×	×		
19		TP53 MLPA	89,110	×	×		
20		TP53 シングルサイト	35,110	×	×		
21	Cowden症候群	PTEN フルシークエンシング	89,110	×	×		
22		PTEN MLPA	89,110	×	×		
23		PTEN シングルサイト	35,110	×	×		
24		MEN1 フルシークエンシング	67,510	×	×		
25	多発性内分泌腫瘍型1型	クイックMEN1 フルシークエンシング	89,110	×	×		
26		MEN1 MLPA	89,110	×	×		
27		MEN1 シングルサイト	24,310	×	×		

図5) 遺伝子検査料金表

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計値 [http://www.ncc.go.jp/jp/information/press\\_release\\_20150428.html](http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20150428.html)
- 2) 山内英子: 乳癌と遺伝 検診と予防という考え方. 日本がん検診・診断学雑誌, 22(2): 126-131, 2014
- 3) Park, B., Dowty, J. G., Ahn, C., Win, A. K., et al.: Breast cancer risk for Korean women with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. Breast Cancer Res. Treat., 152(3): 659-665, 2015
- 4) Sugano, K., Nakamura, S., Ando, J., Takayama, S., et al.: Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected

- to have hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Science, 99: 1967-1976, 2008
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. "Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian". Ver 2.2015. Accessed 11/11/2015 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)
- 6) 橋本梨佳子, 明石定子, 吉田玲子, 沢田晃暢 他: BRCA 遺伝子変異乳癌における乳房内再発と至適手術マネージメント. 日本臨床外科学会雑誌, 75(7): 1772-1776, 2014
- 7) 戸崎光宏: ハイリスク女性に対する検診をどうするか ハイリスクグループのMRI 乳癌検診に関して. 日本乳癌検診学会誌, 24(2): 254-259, 2015

## *Hereditary breast cancer*

*Akira Tangoku<sup>1)</sup>, Yukiko Tadokoro<sup>1)</sup>, Hirokazu Takechi<sup>1)</sup>, Hiroaki Toba<sup>1)</sup>, Misako Nakagawa<sup>1)</sup>, Masami Morimoto<sup>1)</sup>, Ichiro Hashimoto<sup>2)</sup>, and Yoshiro Abe<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Esophagus, Breast and Thyroid Surgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Plastic Surgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

Hereditary breast cancer and/or ovarian cancer (HBOC) has been closed up in Japan. But few were known about the disease. HBOC is known as a syndrome that causes breast and ovarian cancer at exceptionally high rate in patients who have genetic mutations in BRCA 1 or 2. The population of the Genetic/familial high risk breast and/or ovarian cancer is not low rate even in Japan if compared with the Western population. Important thing is recognize the fact that HBOC is not rare in Japan and perform a screening detailed family history if the patient has family history. We can evaluate the risk by genetic test and offer the preventive strategies like an intensive screening with MRI, chemoprevention and prophylactic mastectomy before the occurrence of cancer for the carrier. Genetic counseling service by the authorized doctor and counselor has been started in our institute. Genetic screening of BRCA 1/2 mutation can be taken in Tokushima University Hospital.

Key words : Hereditary breast cancer and/or ovarian cancer (HBOC), familial breast cancer, BRCA 1, 2

**特集：これからの遺伝診療を考える****先天性難聴と遺伝子変異**

島田 亜紀

徳島大学病院耳鼻咽喉科

(平成27年11月9日受付) (平成27年11月10日受理)

**はじめに**

難聴は高齢者に多い疾患だが、先天性疾患として小児にも頻度の高い疾患である。両側の高度から中等度の難聴の先天性難聴児は1,000人に1人生まれ、先天性難聴の50%以上に難聴遺伝子の変異が関与している。

**先天性難聴の原因遺伝子**

難聴の原因となる難聴遺伝子は、現在までに80種類以上が同定されている。難聴遺伝子の変異の種類により内耳の障害される場所に違いがあり、難聴の程度、進行するかどうか、めまいを伴うか、などの症状が異なる。難聴の原因となっている難聴遺伝子の変異を特定することで、難聴という表現型は同じだが、難聴の病態が明らかになって正確な診断ができ、合併症の予測に関する情報も得られ、難聴の原因遺伝子変異に基づいた治療方針を立てることが可能となってきた。2012年より「先天性難聴の遺伝子診断」が保険適応となり、日本人に変異の頻度が高い難聴遺伝子をインベーター法を用いて検査すると、先天性難聴児の20数%で難聴の原因遺伝子の変異が特定できるようになった。また、2015年8月からは検査方法が次世代シーケンサーを用いた解析方法に代わり、より多くの原因遺伝子の変異を調べることが可能となってきた。

**難聴をきたす遺伝の様式**

難聴に関係した遺伝子のお話を先天性難聴児の家族にすると、「私たちの家族に難聴者はいないので、関係ないと思います。」と言われることがある。しかし、難聴遺伝子の約70%は常染色体劣性遺伝形式をとるため、両親を含めて家族には他に難聴者がいないことの方が多い。日本人に一番多いGJB2遺伝子変異による難聴は、常染

色体劣性遺伝形式がほとんどで、日本人の難聴患者の11.4%に認められ、先天性難聴患者では20.6%に認められる<sup>1)</sup>。染色体の一方のみにGJB2遺伝子変異を持っているが難聴がない保因者の頻度は約0.2%であり、50人に1人はこの遺伝子変異を持っていることになる<sup>2)</sup>。他の難聴遺伝子の遺伝形式には常染色体優性遺伝形式、X連鎖遺伝形式、ミトコンドリア遺伝形式があり、難聴の家族歴がある場合には、詳細に聴取すると遺伝形式を推定する手がかりになる。

**先天性難聴の早期発見と早期療育、早期治療**

先天性難聴の約70%は、難聴のみで他の随伴する症状のない無症候性である。そのため無症候性の先天性難聴児は、難聴という目に見えない異常を持って生まれてきても、元気にすくすくと育っていくことが多い。しかし、先天性難聴児は言語獲得に必要な音の入力が不足するために、言語発達が遅れてしまう。そこで、できるだけ早期に難聴を発見し、言語の獲得を促す早期療育が必要である。

最近では新生児聴覚スクリーニング検査が広く行われるようになってきた。産院で出生後の新生児に自動聴性脳幹反応 (automated auditory brainstem response: AABR) や耳音響放射 (otoacoustic emission: OAE) を用いて、音刺激に対する誘発反応を記録し、自動判定機能を利用して聴覚の評価を行うことができる。音刺激に対して反応を認める場合に合格 (pass)、反応がない場合に要再検 (refer) と表示される。要再検 (refer) の場合には難聴の疑いがあるため、精査機関の耳鼻咽喉科を受診する必要がある。耳鼻咽喉科では精密聴力検査を行い、難聴と診断された場合には補聴器の装用を開始して聴覚学習を行うことで言語発達を促す。徳島県では、先天性難聴児に対して、徳島大学病院耳鼻咽喉科小児難聴外来の専門医と徳島県唯一の聴覚教育施設である徳島

聴覚支援学校と学校校医とが連携し、一人一人の難聴児に合わせて補聴器の調整を行い、聴覚学習や必要に応じて手話や口話、指文字を組み合わせた早期療育を行うシステムが構築されている。しかし、補聴器を使っても十分な言語発達を得られない両側の重度難聴児には、人工内耳手術を行う必要がある。乳幼児の聴力検査は幼少であればあるほど聴力の確定が困難であり、人工内耳手術が必要な程度の重度の難聴であるかを判断するのが難しいことがある。先天性難聴の遺伝子検査により原因となっている難聴遺伝子の変異が見つかれば、難聴の病態が明らかとなり、人工内耳手術の適応や術後の成績を推定することができる。

#### まとめ

先天性難聴児の50%以上が難聴遺伝子の変異が関与す

る難聴である。先天性難聴の遺伝子検査で原因遺伝子変異が同定されると、難聴の病態を明らかにできて、人工内耳を含めた治療方針の決定に有用である。

#### 文 献

- 1) Usami, S., Nishio, S., Nagano, M., Abe, S., *et al.*: Simultaneous Screening of Multiple Mutations by Invader Assay Improves Molecular Diagnosis of Hereditary Hearing Loss: A Multicenter Study. *PLoS One*, 7: e31276, 2012
- 2) Tsukada, K., Nishio, S., Usami, S.: Deafness Gene Study Consortium. A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin. Genet.*, 78: 464-470, 2010

## *Genes and Congenital hearing loss*

*Aki Shimada*

*Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Congenital hearing loss is one of most common sensory disorder, which occurring in one of every 1,000 babies born. More than 50% of congenital hearing loss is genetic, most often autosomal recessive and non-syndromic.

The genetic heterogeneity of hereditary hearing loss is represented by eighty of hearing loss genes. Molecular genetic tests are available for early correct diagnosis of hearing loss and for assessment of presumed hearing type and **accompanying symptom**.

Early auditory intervention through amplification and special audio education is essential for optimal cognitive development in children with deafness. But some severe hearing loss children can't achieve adequate verbal skill with amplification and need cochlear implantation. Identification of hearing loss gene variant will tell us the information of state of hearing loss and cochlear implantation result of them.

Key words : hearing loss genes, congenital hearing loss, hereditary hearing loss

## 総説 (教授就任記念講演)

### メタボリックシンドローム関連肝疾患モデル動物の開発と応用 ～ヒト病態解析への疾患病理学的アプローチ～

常山 幸一

徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野

(平成27年10月9日受付) (平成27年11月18日受理)

#### はじめに

わが国を含む先進諸国では、メタボリックシンドローム (MS) は最も重大な健康課題の1つである。緩やかに、かつ確実にわれわれの身体を蝕み、年余を経て全身のさまざまな臓器に障害が及ぶが、その肝臓での表現型が非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である。NASH は進行性難治性疾患で、肝硬変～肝細胞癌 (HCC) に進展することが知られている。また、最近では MS の病態自体が発癌に関与するとの報告もある。わが国でも MS, あるいは NASH を背景とする MS 関連肝癌が確実に増加しているが、これまで主流であったウイルス肝炎やアルコール多飲を背景とする HCC との臨床病理学的な異同については未だ明らかではない。また、MS や NASH から肝発癌に至るメカニズムについても十分な解析がなされていない。

本稿では、われわれが新たに開発した、ヒトにトランスレーション可能な MS 関連肝疾患モデル動物の詳細な臨床病理学的特徴を紹介するとともに、これらの新規モデル動物をヒト病態解析に応用するための、疾患病理学的なアプローチ法を提案する。

#### 1. 2種類の MS-NASH-HCC モデルマウス

##### ① 自然発症モデル: TSOD (Tsumura-Suzuki Obese Diabetes) マウス

TSOD マウスは、ddY 系マウスから、尿糖と肥満を呈する異常個体を抽出し、系統作出された日本オリジナルの多因子性遺伝の内臓脂肪肥満・2型糖尿病モデルマ

ウス (近交系) である。同様の手法で、糖尿病・肥満体を呈さない対照マウス, TSNO (Tsumura, Suzuki, Non Obesity) マウスも同時に作出されている。TSOD マウスは、なんら特別な処置をすることなく、通常の飼育環境下で、3ヵ月齢以降、肥満、高血糖、高脂血症、高インスリン血症を順次自然発症する。これらの病態は雄により強く発現する。肝臓においては4ヵ月～5ヵ月齢より中心静脈周囲の肝細胞に微小脂肪滴が出現し、次第に範囲が広がるとともに肝細胞の風船様腫大 (ballooning), マロリー体, 好中球浸潤など壊死, 炎症性変化が出現する。また、軽度ではあるが中心静脈周囲～肝細胞を縫うような繊細な線維化が出現し、ヒトの NASH に類似する組織像を呈する<sup>1)</sup>。このマウスをさらに飼育すると、10ヵ月齢以降、肝腫瘍が出現する。出現頻度は次第に増加し、15ヵ月齢では90%以上の個体で肝腫瘍が認められる (図1)。病理組織学的には、これら肝腫瘍のうち、約3割は異型に乏しい肝細胞からなり、脂肪変性を高率に伴い、liver fatty acid binding protein (LFABP) の発現減弱を呈していた。これらの特徴は、ヒトの肝細胞腺腫の一亜型 (HNF-1 $\alpha$  inactivated HCA) と極めて類似するものであった。一方、残りの7割は細胞異型、構造異型を示す肝細胞からなり、ヒト HCC の診断マーカーとして頻用される、Glutamine synthetase (GS) や AFP, Glypican-3等を発現していた。これらは、病理形態的にも、機能的にも、ヒトの HCC に類似する腫瘍であった。ヒトの NASH 発癌では、高齢の男性 MS 患者に肝硬変を合併せずに HCC が出現するのが特徴的との報告もあり、TSOD マウスとの高い類似性が指摘される。TSOD マウスでは、10%程度と頻度は低いものの、肺腺癌が自

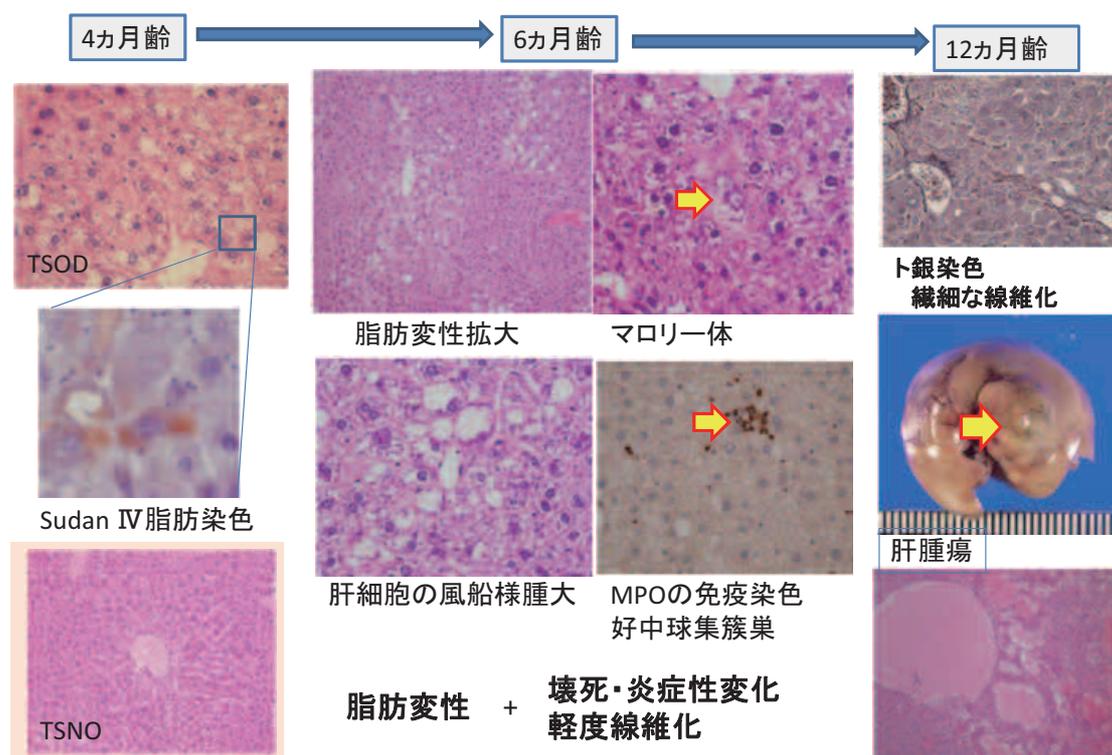


図1：TSOD マウス（♂）の肝臓の特徴

TSOD マウスの、4 ヶ月齢以降の代表的な肝病理所見を示す。脂肪染色（Sudan IV 染色）では、肝細胞内に橙色を示す脂肪沈着が認められる。ト銀染色では、中心静脈周囲から肝細胞を縫う様に、茶褐色を示す膠原線維の伸び出し（繊細な線維化）が出現する。一方、対照マウスである TSNO マウスでは、生涯を通じて脂肪変性や壊死・炎症性変化、線維化、肝腫瘍の出現は認められない。

然発症する。さらに、脾臓に特異的に鉄が沈着し、血清フェリチン値やヘプシジン値が上昇するなど、MS に起因する発癌モデルや鉄代謝異常解析モデルとしての有用性も期待される。

## ② 獲得型モデル：DIAR-MSG マウス

MSG マウスは1960年代に開発された肥満誘導モデルであり、生後4日以内に体重（g）あたり4 mg のグルタミン酸ナトリウム（MSG）を皮下注射して作成する獲得型モデルである。オリジナルではICR系のマウスを用いて作成され（ICR-MSG）、通常の飼育環境下で、肥満に引き続き高血糖、高脂血症、高インスリン血症を順次発症することが報告されている。われわれはICR-MSG マウスの肝病変を詳細に検討し、5 ヶ月齢以降、重篤な脂肪性肝炎を惹起し、10 ヶ月齢以降、高頻度に肝腫瘍を発症することを報告したが、肝細胞に蓄積する脂肪はいわゆる小滴性であり、大滴性脂肪肝を示すヒトとは病理形態学的な差異が認められた<sup>2)</sup>。MSG マウスは

獲得型モデルであり、遺伝子改変動物をはじめとするさまざまな系統で作成が可能である。われわれは、いくつかの異なる系統でMSG マウスを作成し、DIAR 系統で作成したMSG マウス（DIAR-MSG）が、ヒトのNASHと極めて類似する病理形態像（大滴性脂肪肝、風船様腫大（ballooning）、マロリー体、好中球浸潤）を示すことを明らかにした。次に、このマウスの肝臓に遊離型コレステロールが蓄積しているかどうかを解析するために、凍結肝標本を用いてイメージング質量分析（MS）を行った。この方法は標本上の各スポットで質量分析を行い、標的とする質量の物質の存在部位を再構成して二次元で可視化する方法である。今回、遊離型コレステロール（分子量386）の同定に、脱水型（M+H-H<sub>2</sub>O）<sup>+</sup>を標的として *m/z* 値369で質量分析を施行した。その結果、対照マウスでは遊離コレステロールの蓄積はほとんど見られないのに対し、DIAR-MSG マウスでは肝細胞に領域をもって遊離コレステロールが分布していることがわかった（図2）<sup>3)</sup>。われわれは、高脂肪+高コレステロー

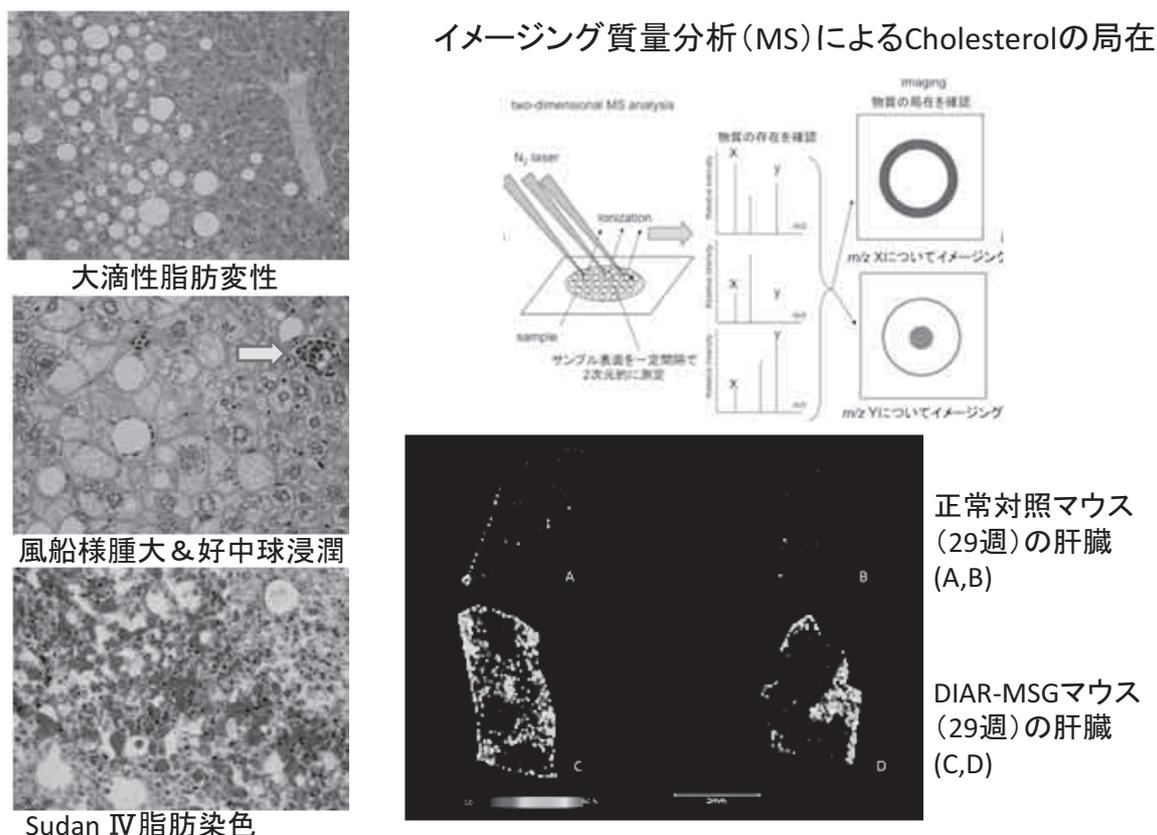


図2：DIAR-MSGの肝病変

DIAR-MSG マウスでは、中心静脈周囲の肝細胞に、小滴性脂肪変性に加えて大滴性脂肪変性が出現し、凍結標本の Sudan IV 染色によってびまん性に脂肪蓄積が確認される。DIAR-MSG マウスの肝臓に蓄積する遊離型コレステロール（分子量 386）の局在をイメージング質量分析（MS）を用いて可視化すると、DIAR-MSG マウスでは肝細胞に領域をもって遊離コレステロールが分布しているが、対照マウスでは遊離コレステロールの蓄積はほとんど見られない。

ル食により、ラットに NASH 肝硬変を作成することに成功しており<sup>4)</sup>、NASH の発症進展におけるコレステロールの関与が注目される。DIAR-MSG マウスには 10 ヶ月齢以降、高率に肝腫瘍が出現するが、これらの腫瘍も、TSOD マウスの肝腫瘍と同様に肝細胞腺腫と HCC が混在していることから、NASH 発症の特徴として腺腫と腺癌に共通する機序が関与している可能性が推測される。

③ TSOD マウスや DIAR-MSG のヒト病態解析への有用性

TSOD マウスも DIAR-MSG マウスも、高脂肪食などの特別な食餌を用いることなく、通常の飼育環境下で内臓脂肪型肥満を契機として発症し、経時的に 2 型糖尿病や高脂血症を発症し、5 ヶ月～6 ヶ月齢で NASH を、10 ヶ月齢以降 HCC を発症する。この病態発症進展過程は、

ヒトの MS～NASH、さらに HCC 発症をよく反映するものである。また、内臓脂肪、膵臓（ランゲルハンス島）、肝臓といった罹患臓器の病理組織形態が、ヒト疾患に極めてよく類似しており、それぞれの疾患の重篤度を病理形態学的な側面からも検討することが可能である。われわれは、これらの疾患モデル動物を用いてさまざまな薬剤の有効性を検討してきた<sup>5-13)</sup>。例えば、肥満が発症する 3 ヶ月齢から、NASH が発症する 6 ヶ月齢までを投薬期間とすると、その間に発症する肥満、高脂血症、2 型糖尿病、NASH に対する薬効を一度に解析することができる。われわれはこの系を用いて、紅麹という生薬が、モナコリン K というスタチンの含有量に関わらず、高脂血症や糖尿病、NASH のいずれにも有効性を示すことや、スピリリナという天然物質が有する内臓脂肪の炎症の軽減効果と NASH の病態改善効果の中で、NASH への有効性はフィコシアニンという成分が担い、

内臓脂肪の炎症軽減効果はフィコシアニン以外の成分が担うことなどを明らかにしてきた<sup>7,9,10)</sup>。これらのモデル動物を用いて多系統にわたる疾患を総合的に解析することは、薬剤の有効性のみならず、その作用機序を解明する上でも大きなアドバンテージとなると考えられる(図3)。

## 2. MS(DM)-HCC モデルマウス：DIAR-nSTZ マウス

1型糖尿病モデルの作製法として、新生児期にストレプトゾトシン(STZ)を投与してランゲルハンス島を選択的に破壊する方法はよく知られている。最近、STZで誘導した1型糖尿病マウスを高脂肪食で飼育すると、NASHを経てHCCに至るとの報告がなされた。STAMマウスと名付けられたこのモデルは、NASH-HCCモデルとして広く使われている。われわれは、高脂肪食では

なく、普通食による飼育でHCCの誘導が可能かどうかをさまざまな系のマウスで検討した。その結果、DIAR系のマウスで新生児期にSTZ処置を施行すると(DIAR-STZマウス)、普通食による飼育でも、NASHを介さずに極めて早期(8週齢)から異型肝細胞性腫瘍が出現することを見出した<sup>14)</sup>。これらの腫瘍は小さいうちから細胞異型、構造異型を示し、GSが陽性で、ヒトの異型結節(dysplastic nodule)~HCCへのsequenceを反映していた。腫瘍は次第に数と大きさを増し、12~16週齢で全例が1個以上のHCCを発症し、組織型はヒトの中分化型HCCに相当していた(図4)。DIAR-STZマウスはNASHを介さずにHCCを発症するモデル動物であり、NASHを介するHCC発症モデル動物と比較検討することで、MS関連肝発癌の発症機序により深く切り込むことが可能となる(図5)。

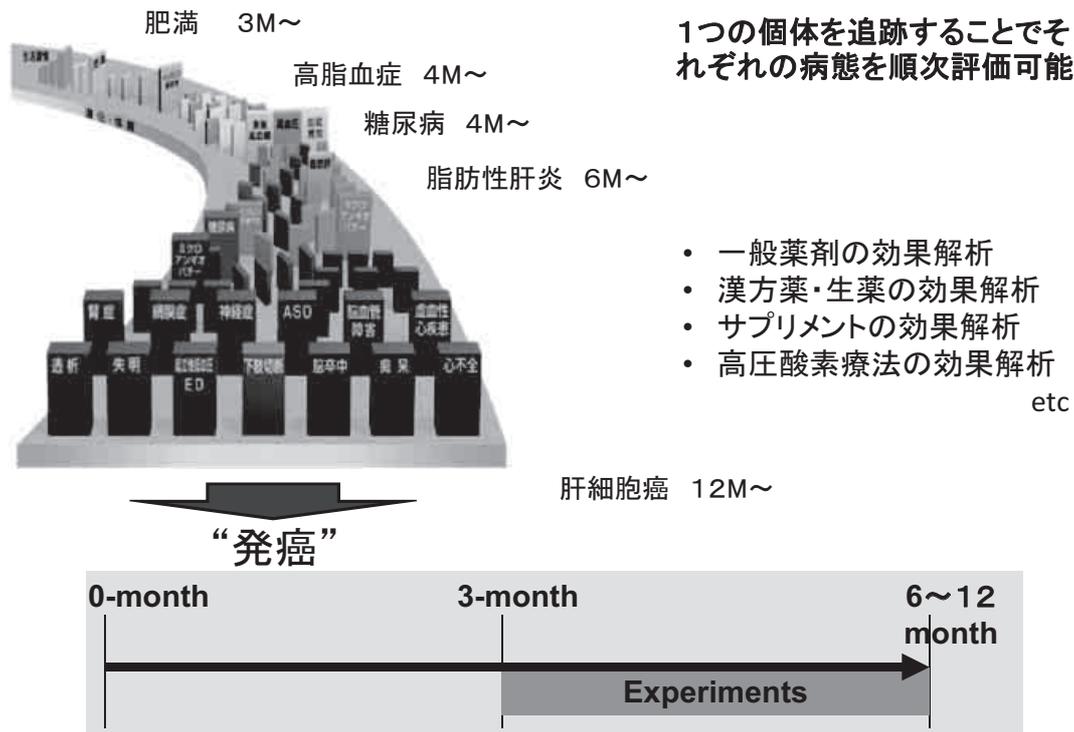


図3：TSODマウスやDIAR-MSGマウスの有用性

メタボリックシンドロームでは、肥満を契機に高脂血症や糖尿病などが順次発症し、種々の疾患がドミノ倒しの様に複雑に進展することが知られている。TSODマウスやDIAR-MSGマウスはヒトのメタボリックシンドロームの病態進展をよく模倣しており、3ヵ月齢から肥満を、4ヵ月齢で高脂血症や糖尿病を、6ヵ月齢で脂肪性肝炎を順次発症し、12ヵ月齢では高率に肝細胞癌を発症することから、1つの個体を追跡することで複数の病態を評価することが可能である。メタボリックシンドロームの諸症状を標的にして治療効果を観察する場合は肥満が生じる3ヵ月~6ヵ月齢までを実験期間にあて、発癌に対する効果を観察する場合は発癌が認められる12ヵ月齢までを観察期間にあてる、など目的に応じた実験の設定が可能である。

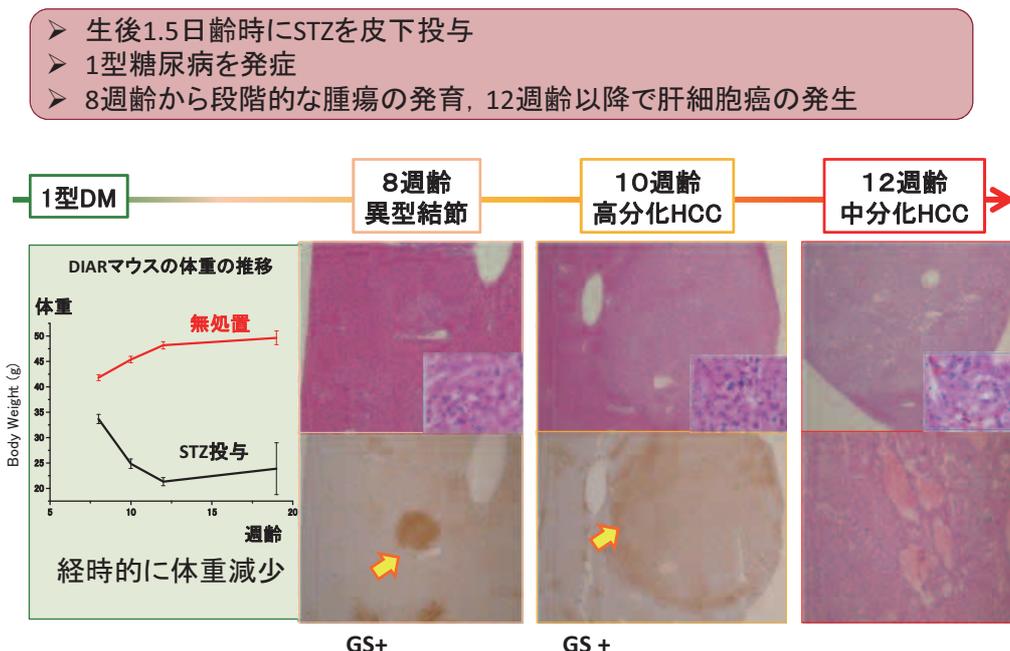
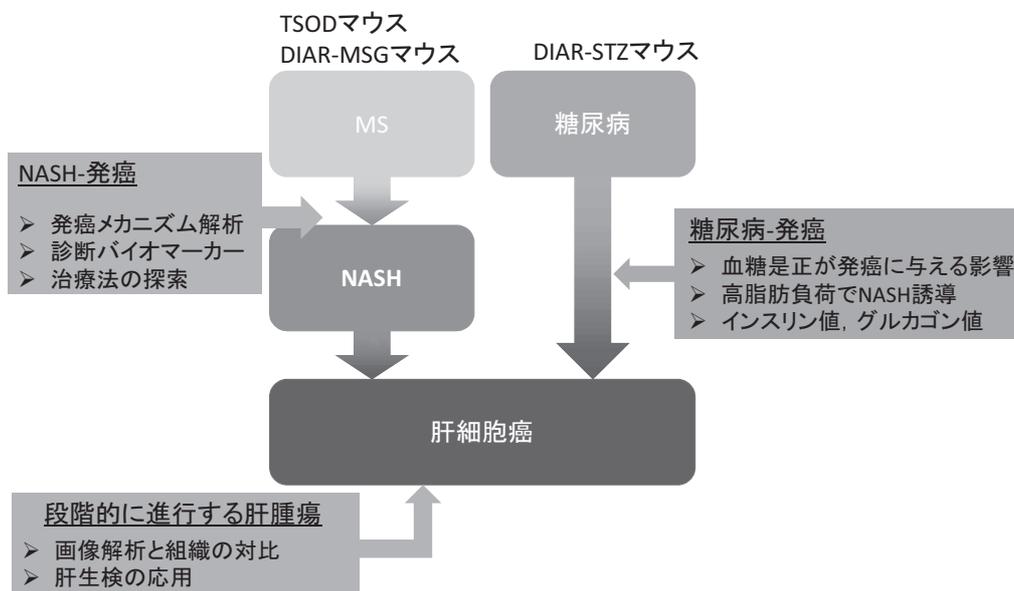


図4：DIAR-STZ マウスの肝病変  
 DIAR-STZ マウスの肝腫瘍の経時的進展を示す。1型糖尿病を発症し、経過中高血糖が持続し、体重は減少する。肝腫瘍は出現期よりGSが陽性である。なお、普通食による飼育のため、背景肝にNASHを示唆する病変は経過を認められない。



### 肝での発癌を多面的に解析することが可能

図5：異なる経路での発癌モデルが広げる可能性  
 メタボリックシンドロームからNASHを介して肝細胞癌を発症するモデル動物（TSODマウス, DIAR-MSGマウス）や、糖尿病からNASHを介さずに肝細胞癌を発症するモデル動物（DIAR-STZマウス）を比較検討したり、目的に応じてモデル動物を使い分けることで、肝での発癌機序を多面的に解析することが可能となる。

### 3. MS 関連肝発癌モデルマウスをヒトの病態解析に応用するための新しい提案

肝硬変・肝癌患者の管理・治療において、早期病変の発見は重要な課題であり、CT や MRI を用いたさまざまな画像所見が蓄積されつつある。しかしながら、実際の患者で画像情報と病理組織標像をリアルタイムで比較することは容易ではない。DIAR-nSTZ マウスは非常に短期間に高頻度で HCC を発症することから、同一個体で腫瘍の大きさや性状の変化を画像で追跡することが可能である<sup>15)</sup>。さらに、われわれは画像所見に応じた病理組織形態を経時的に解析するために、マウス肝生検法を確立した。同一個体から4回までの組織採取が可能であり、画像所見との対比を経時的に施行できることから、病理組織変化を機能的に評価しうる新しい画像解析法の確立に有用と期待される。

#### おわりに

メタボリックシンドロームを背景として、ヒトに近い経過で発症進展する新しい肝疾患モデルマウスを紹介した。これらのマウスは血液生化学的にも、病理組織形態学的にもヒトの病態に類似した点が多く、さまざまな視点からヒトの病態解析へのトランスレーションが期待される。

#### 文 献

- 1) Nishida, T., Tsuneyama, K., Fujimoto, M., Nomoto, K., *et al.*: Spontaneous onset of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in a mouse model of metabolic syndrome. *Lab. Invest.*, 93(2) : 230-41, 2013
- 2) Nakanishi, Y., Tsuneyama, K., Fujimoto, M., Salunga, T. L., *et al.*: Monosodium glutamate (MSG) : a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J. Autoimmun.*, 30(1-2) : 42-50, 2008
- 3) Tsuneyama, K., Nishida, T., Baba, H., Taira, S., *et al.*: Neonatal monosodium glutamate treatment causes obesity, diabetes, and macrovesicular steatohepatitis with liver nodules in DIAR mice. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 29(9) : 1736-43, 2014
- 4) Ichimura, M., Kawase, M., Masuzumi, M., Sakaki, M., *et al.*: High-fat and high-cholesterol diet rapidly induces non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis in Sprague-Dawley rats. *Hepato. Res.*, 45(4) : 458-69, 2015
- 5) Fujimoto, M., Tsuneyama, K., Nakanishi, Y., Salunga, T. L., *et al.*: A dietary restriction influences the progression but not the initiation of MSG-Induced non-alcoholic steatohepatitis. *J. Med. Food*, 17(3) : 374-83, 2014
- 6) Tsuneyama, K., Baba, H., Kikuchi, K., Nishida, T., *et al.*: Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 45(1) : 143-8, 2013
- 7) Ichimura, M., Kato, S., Tsuneyama, K., Matsutake, S., *et al.*: Phycocyanin prevents hypertension and low serum adiponectin level in a rat model of metabolic syndrome. *Nutr. Res.*, 33(5) : 397-405, 2013
- 8) Watanabe, S., Tsuneyama, K.: Eicosapentaenoic acid attenuates hepatic accumulation of cholesterol esters but aggravates liver injury and inflammation in mice fed a cholate-supplemented high-fat diet. *J. Toxicol. Sci.* 2013 ; 38(3) : 379-90. *Semin. Liver Dis.*, 32(1) : 30-38, 2012
- 9) Fujimoto, M., Tsuneyama, K., Chen, S. Y., Nishida, T., *et al.*: Study of the effects of monacolin k and other constituents of red yeast rice on obesity, insulin-resistance, hyperlipidemia, and nonalcoholic steatohepatitis using a mouse model of metabolic syndrome. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012 : 892697, 2012
- 10) Fujimoto, M., Tsuneyama, K., Fujimoto, T., Selmi, C., *et al.*: Spirulina improves non-alcoholic steatohepatitis, visceral fat macrophage aggregation, and serum leptin in a mouse model of metabolic syndrome. *Dig. Liver Dis.*, 44(9) : 767-74, 2012
- 11) Tsuneyama, K., Chen, Y. C., Fujimoto, M., Sasaki, Y., *et al.*: Advantages and disadvantages of hyperbaric oxygen treatment in mice with obesity hyperlipidemia and steatohepatitis. *Scientific World Journal*, 11 : 2124-35, 2011
- 12) Fujimoto, M., Tsuneyama, K., Kinoshita, H., Goto, H.,

- et al.* : The traditional Japanese formula keishibukuryogan reduces liver injury and inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1190 : 151-8, 2010
- 13) Fujimoto, M., Tsuneyama, K., Kainuma, M., Sekiya, N., *et al.* : Evidence-based efficacy of Kampo formulas in a model of non alcoholic fatty liver. *Exp. Biol. Med (Maywood)*., 233(3) : 328-37, 2008
- 14) Baba, H., Tsuneyama, K., Nishida, T., Hatta, H., *et al.* : Neonatal streptozotocin treatment causes type 1 diabetes and subsequent hepatocellular carcinoma in DIAR mice fed a normal diet. *Hepatol. Int.*, 8(3) : 415-24, 2014
- 15) Nakanishi, Y., Tsuneyama, K., Nomoto, K., Fujimoto, M., *et al.* : Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in galectin-3 knockout mice. *Hepatol. Res.*, 238(12) : 1241-51, 2008

## *New animal models for the translational study of metabolic syndrome-associated liver diseases*

*Koichi Tsuneyama*

*Department of Pathology and Laboratory Medicine, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Metabolic syndrome (MS) is a worldwide healthcare issue and a dominant risk factor for the development of incurable diseases that affect the entire body. The hepatic manifestations of MS include nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its progressive variant nonalcoholic steatohepatitis (NASH). NASH is known to extend into liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). To determine the pathogenesis and effective treatment, an excellent animal model of NASH/HCC is required. We recently succeeded to develop two MS associated NASH mice model (TSOD mice and DIAR-MSG mice). Their clinical course and pathological characters were quite similar to those of human MS-NASH patients. Interestingly, most of them developed HCC in aged, which pathological and functional characters were identical to those of human HCC. In addition, we established a novel mouse model of HCC based on type 1 diabetes (DIAR-nSTZ mice) and reported its histopathological features. To compare these mice models from various aspects, we can highlight specific and useful characters of MS associated liver diseases including hepatocarcinogenesis.

Key words : animal model, metabolic syndrome, nonalcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma

## 原 著 (第35回徳島医学会賞受賞論文)

### 当院における光選択的前立腺蒸散術 (PVP) の臨床的検討

西 谷 真 明, 小 山 智 史, 岡 田 大 吾, 末 永 武 寛, 横 田 成 司

社会医療法人川島会川島病院泌尿器科

(平成27年10月14日受付) (平成27年10月26日受理)

近年, 前立腺肥大症に対する低侵襲な手術療法として, 光選択的前立腺蒸散術 (PVP) が本邦でも普及しつつある。当院においても2012年7月よりPVPを導入しており, 今回, 2015年3月までに施行した60例の前立腺肥大症症例を対象とし臨床的検討を行った。PVP施行症例の平均年齢は70.0歳, 前立腺体積は平均58.8ml, 平均手術時間は93.5分, 術翌日のヘモグロビン値低下は平均0.4g/dlであった。術前評価と術後1から3ヵ月の間に行った短期評価の比較では, 平均国際前立腺症状スコア (IPSS), 平均QOLスコア, 平均最大尿流率, および平均残尿量は, いずれも有意な改善を認めた。術前に慢性尿閉であった7例はすべてカテーテルフリーとなった。術後, 一過性の排尿障害が7例 (11.7%) にみられカテーテル再留置を要したが, 全例で数日後にはカテーテル抜去可能であった。平均カテーテル留置期間は再留置した期間も含め34.1時間であった。PVPは低侵襲で安全かつ有効性の高い術式であると考えられた。

#### はじめに

前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia; BPH) は, 前立腺の良性過形成により下部尿路機能障害を呈する疾患と定義されている。中高齢男性にみられる進行性の疾患であり, 本邦における有病率は, 60歳代で6%, 70歳代で12%とされる<sup>1)</sup>。致死的な合併症はまれであるが, ①薬物治療の効果が不十分な場合, ②中等度から重度の症状の場合, ③尿閉・尿路感染症・血尿・膀胱結石などの合併症がある, または危惧される場合, には手術

が考慮される<sup>1)</sup>。これまでBPHに対する手術療法には, 経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate; TURP) が主に選択されてきたが, ここ20年程度, より有効で低侵襲な手術手技が期待され, 開発されてきた。

GreenLight HPS 120Wを用いた光選択的前立腺蒸散術 (photoselective vaporization of the prostate; PVP) は, 長期の比較試験が現時点では報告されていないものの, 短期の成績では有効性はTURPとほぼ同等で, かつ, 出血は少なく入院期間が短いとされている<sup>2-6)</sup>。本手術は2011年7月より保険収載され, 以後本邦でも急速に普及しつつあり, 当院においても2012年8月より導入している。今回, 短期の評価ではあるが, 当院におけるPVPの手術成績について検討を行ったので報告する。

#### 対象と方法

2012年7月から2015年3月までに, BPHに対し当院においてPVPを施行した60例を対象とした。手術適応は, 前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>に沿って決定した。PVPでは手術により組織診断が得られないため, 術前に直腸診, 前立腺特異抗原 (PSA) の測定とともにMRIで前立腺癌を否定することを原則とし, 前立腺癌が疑われる場合には前立腺生検を施行した。また, 前立腺体積40ml以下の症例においては, 閉塞の有無を確認するために尿道・膀胱鏡による観察を行った。尿路感染症を有する患者には適切な抗菌薬を用いて術前に治療を行い, 抗血小板薬や抗凝固薬は周術期に最小限の期間休薬した。

全例に、全身麻酔もしくは脊椎麻酔を行った。レーザー発生装置は、AMS社製 120-W HPS、内視鏡はStorz社製 23Fr.持続灌流式内視鏡を使用し、生理食塩水を灌流液に用いて経尿道的に蒸散を行い、前立腺部尿道が十分に開大した段階で止血を確認、終了した(図1)。術後は18Fr.尿道カテーテルを挿入し、牽引・持続洗浄を行わず、翌日にこれを抜去することを原則とした。手術前後での排尿状態の比較は、国際前立腺症状スコア(IPSS)、QOLスコア、最大尿流率、残尿量を用い、SPSS(IBM社)を使用してWilcoxonの符号付順位検定により統計解析を行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差があると定義した。手術後の排尿状態の評価は患者の来院の都合にあわせ、術後1から3ヵ月の間に行った。排尿機能の評価においては、尿道狭窄や膀胱結石などの合併により他の手術を併施した症例や検査が不能であった症例は除外した。

## 結 果

PVPを施行した60例中7例が慢性尿閉の状態であり、尿道カテーテルが留置されていた。平均年齢は70.0歳、前立腺体積は平均58.8mlであった。術前の平均PSA値は4.5ng/mlであり、21例に前立腺生検がなされていた(表1)。前立腺生検はPVP前に行い、前立腺癌を否定した後にPVPを行うことを原則としているが、3例で患者の希望や全身状態を考慮して、十分な説明と同意の下PVPと同時に生検を施行し、うち1例に前立腺癌が発見されPVP後にホルモン療法が行われている。PVP

の平均手術時間は93.5分、平均レーザー照射エネルギーは244,536Jであった。平均カテーテル留置期間は再留置した期間も含め34.1時間と短期で、術翌日のヘモグロビン値低下は平均0.4g/dlとわずかであった。2例にTURP、1例に内尿道切開術が併施されていた(表2)。術後、平均国際前立腺症状スコア(IPSS)は24.1点から10.6点、平均QOL scoreは5.4点から2.5点、平均最大尿流率は7.9ml/sから15.4ml/s、および平均残尿量は121.0mlから38.6mlといずれも著明に改善し、統計学的に有意差を認めた。術前に尿閉であった7例はすべてカテーテルフリーとなった(表3)。術後合併症を表4に示した。16例(26.7%)において術直後の血尿に対しバルンカ

表1 患者背景

	非尿閉	尿閉	全症例
患者数(n)	53	7	60
年齢(歳)*	69.5±6.5	73.6±8.0	70.0±6.7
前立腺体積(cm <sup>3</sup> )*	57.4±29.9	69.0±31.5	58.8±30.1
PSA(ng/mL)*	4.4±3.9	6.3±4.1	4.5±4.0
前立腺生検(n)	16	5	21

\*平均±標準偏差

表2 手術結果

PVP手術件数(n)	60件(2例にTURP、1例に内尿道切開術を追加)
手術時間(分)*	93.5±30.8
レーザー照射エネルギー(J)*	244,536±84,383
術後カテーテル留置期間(時間)*	34.1±24.5
術後ヘモグロビン値低下(g/dl)*	0.4±0.7

\*平均±標準偏差



レーザー照射前

レーザー照射中

レーザー照射後

図1 前立腺部尿道の手術画像

表3 手術前後での排尿状態

非尿閉 (n=44)	術前	術後	p 値
IPSS (点)*	24.1±6.8	10.6±7.0	<0.01
QOL スコア (点)*	5.4±0.7	2.5±1.8	<0.01
最大尿流率 (ml/s)*	7.9±5.0	15.4±7.0	<0.01
残尿量 (ml)*	121.0±112.0	38.6±35.5	<0.05
尿閉 (n=7)	術前	術後	
IPSS (点)*	評価不能	11.3±4.3	
QOL スコア (点)*	評価不能	2.5±0.6	
最大尿流率 (ml/s)*	評価不能	15.3±8.1	
残尿量 (ml)*	評価不能	78.4±45.8	

\*平均±標準偏差

表4 術後合併症

血尿 (術後に圧迫止血) : 16例 (26.7%)
輸血 : 1例 (0.2%)
前立腺体積114mlの TUR-P 追加症例
血尿持続, 術後6日目で狭心痛頻回
一過性の排尿障害 (カテーテル再留置) : 7例 (11.7%)
尿失禁の発生 : 0例
発熱を有する尿路感染症 : 0例

テーテル牽引による圧迫止血を行ったが、PVP 単独手術症例では翌朝には全例で速やかにカテーテル牽引は解除され、輸血を要したのは TURP を追加し狭心痛を繰り返した症例 1 例のみであった。一過性の排尿障害は 7 例 (11.7%) にみられカテーテル再留置を要したものの、全例で数日後にはカテーテル抜去可能であった。尿失禁、および発熱を有する尿路感染症はみられなかった。

## 考 察

BPH は前立腺の良性過形成による前立腺部尿道の圧迫・閉塞が主たる病因であるため、手術療法では肥大したいわゆる「内腺」を、いかにして有効かつ安全に除去するかということが最も重要な課題となる。現時点における BPH 手術のコンセプトの主流は、TURP に代表される「切除」、経尿道的前立腺レーザー核出術 (holmium laser enucleation of the prostate; HoLEP) に代表される「核出」、そして PVP に代表される「蒸散」である。現在も長期成績が明確である TURP が標準手術とされ

るが、出血や TUR 症候群など周術期合併症が比較的高率であり、ごくわずかではあるが手術関連死がみられることなどの課題がある。また、HoLEP は短期成績や手術早期の合併症あるいは入院期間において良好な評価を受けており、特に前立腺体積が大きい症例に対する有用性が高いと考えられているが、経尿道的に「内腺」を核出し、膀胱内で組織を小片にして摘出する手技がやや複雑であり、その手技習得には豊富な症例経験と指導医の存在が必要とされている<sup>7)</sup>。

PVP には 532nm の緑色の可視光である GreenLight<sup>®</sup> レーザーが使用される。水に対しては低吸収、酸素ヘモグロビンに対しては高吸収、という本レーザー光の特性により、灌流液を用いた手術で効率的に蒸散が可能である。さらに、凝固深度が 1 から 2 mm と浅いため排尿障害や刺激症状をもたらしにくい。PVP は安全性が高く、手技習得も比較的容易であるとされる<sup>3,6,7)</sup>が、「蒸散」により組織の除去を行うため「切除」や「核出」と違い病理診断が得られない。ゆえに、当院では術前に直腸診、PSA の測定とともに MRI で前立腺癌を否定することを原則としている。術前評価としての MRI は、肥大腺腫についても部位やサイズを正確に評価できるため、術中の蒸散スケジュールを立てることににおいても非常に有用であると考えている。

PVP と TURP との周術期の比較では、輸血の頻度は PVP で有意に低く、術後のカテーテル留置期間および入院期間も PVP で有意に短い<sup>3,6)</sup>。今回の検討でも、PVP 単独治療では輸血を行った症例はなく、術後カテーテル留置期間も平均 34.1 時間と短期間であった。また、排尿機能の改善度について、PVP と TURP との術後 2 年以内の短期比較では、IPSS, QOL スコア, 最大尿流率, 残尿量において同等の効果が示されている<sup>2-6)</sup>。われわれの検討でも、術後 1 から 3 ヶ月の評価で短期の成績ではあるが、これらの項目はすべて著明に改善しており、TURP に匹敵するものと考えられた。慢性尿閉患者に対しても PVP の成績は良好で 9 割以上でカテーテルフリーとなることが報告されている<sup>8)</sup>。当院の検討でも 7 例全例でカテーテル抜去可能となった。ただ、中期では TURP と比較して PVP は、再発による再手術の頻

度が前立腺サイズの大きい症例で若干高いようである<sup>3)</sup>。これは腺腫の残存が原因と考えられ、より高いエネルギーを供給できるレーザー発生装置<sup>9)</sup>の開発や、新しい手術手技<sup>10)</sup>の考案などにより、改善が期待されている。

術後の再発とは裏腹ではあるが、PVPは「内線」がある程度残存する術式であるがゆえのメリットも有する。TURPやHoLEPで高率に発生する射精障害はPVPでは少なく<sup>3)</sup>、また、患者のQOLを大きく損なう持続性の尿失禁の発生もPVPではほとんどないと考えられる<sup>11,12)</sup>。われわれの検討でも術後に尿失禁を発生した症例はみられなかった。射精障害については今回検討を行っていないが、射精障害をほとんどきたさずに排尿障害の著明な改善が得られた症例を複数経験しており、それらの症例は特にQOLスコアの改善が大きい感触を得ている。BPHに対する手術はQOL改善を目的とし、安全性と患者の満足が治療の基本となる。長期成績を待たねばならないが、PVPは侵襲性が低く満足度の高い手術であると考えられた。

## 結 語

当院においてPVPを施行した60例の臨床的検討を行った。IPSS、QOLスコア、最大尿流率、残尿量による評価にて排尿状態の著明な改善を認め、術前、慢性尿閉の状態であった7例は全例でカテーテルフリーとなった。出血は少量で、重篤な合併症はみられず、術後のカテーテル留置期間も平均34.1時間と短期であった。長期の評価が必要であるが、PVPは低侵襲で安全かつ有効性の高い術式であると考えられた。

## 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会編：前立腺肥大症診療ガイドライン第1版。リッチメディカル、東京、2011
- 2) Capitán, C., Blázquez, C., Martín, M. D., Hernández, V., *et al.* : GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur. Urol.*, **60** : 734-739, 2011
- 3) Cornu, J. N., Ahyai, S., Bachmann, A., de la Rosette, J., *et al.* : A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur. Urol.*, **67** : 1066-1096, 2015
- 4) Lukacs, B., Loeffler, J., Bruyere, F., Blanchet, P., *et al.* : Photoselective vaporization of the prostate with Greenlight 120-W laser compared with monopolar transurethral resection of the prostate: A multicenter randomized controlled trial. *Eur. Urol.*, **61** : 1165-1173, 2012
- 5) Telli, O., Okutucu, T. M., Suer, E., Burgu, B., *et al.* : A prospective, randomized comparative study of monopolar transurethral resection of the prostate versus photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser, in prostates less than 80 cc. *Ther. Adv. Urol.*, **7** : 3-8, 2015
- 6) Thangasamy, I. A., Chalasani, V., Bachmann, A., Woo, H. H. : Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: A systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur. Urol.*, **62** : 315-323, 2012
- 7) 藤本清秀：前立腺肥大症の手術療法—Conventional TURPは残るか。 *Urology Today*, **22**(3) : 58-59, 2015
- 8) Pradère, B., Peyronnet, B., Decock, A., Brichart, N., *et al.* : Photoselective Vaporization of the Prostate in Men With Refractory Urinary Retention. *Urology*, **86** : 145-150, 2015
- 9) Bachmann, A., Tubaro, A., Barber, N., D'Ancona, F., *et al.* : 180-W XPS greenlight laser vaporisation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month

- safety and efficacy results of a European multicentre randomised trial-The GOLIATH study. *Eur. Urol.*, 65 : 931-942, 2014
- 10) Gong, Y. G., Liu, R. M., Gao, R. : Photoselective Vaporization of the Prostate with a Front-firing Lithium Triborate Laser : Surgical Technique and Experience After 215 Procedures. *Eur. Urol.*, 67 : 1152-1159, 2015
- 11) Taşçi, A. I., Ölbey, Y. Ö., Luleci, H., Cicekler, O., *et al.* : 120-W greenlight laser photoselective vaporization of prostate for benign prostatic hyperplasia : Midterm outcomes. *Urology*, 78 : 134-141, 2011
- 12) Otsuki, H., Kuwahara, Y., Tsukamoto, T., Nakamura, K., *et al.* : Photoselective vaporization of the prostate : Pursuing good indications based on the results of 400 Japanese patients. *BJU Int.*, 109 : 874-879, 2011

## *Clinical results of photoselective vaporization of the prostate in our institution*

*Masaaki Nishitani, Satoshi Koyama, Daigo Okada, Takehiro Suenaga, and Narushi Yokota*

*Department of Urology, Kawashima Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Recently, photoselective vaporization of the prostate (PVP) has become an increasingly popular option for the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH), due to the associated lower morbidity. In the present study, we present the results of our experience with 120-W high-performance system (HPS) laser PVP. From July 2012 to March 2015, a total of 60 consecutive patients, with a mean age of 70.0 years, underwent PVP. The mean prostate volume, the mean operative duration, and the mean hemoglobin decrease was 58.8 cm<sup>3</sup>, 93.5 minutes and 0.4 g/dl, respectively. Significant improvements were observed postoperatively in the International Prostate Symptom Score, quality of life score, maximal urinary flow rate, and postvoid residual urine volume. All of 7 patients with chronic urinary retention have become catheter-free. No major complication occurred intraoperatively or postoperatively. Although 7 patients (11.7%) required recatheterization postoperatively, the catheters were able to be removed from all of them in a few days. The mean postoperative catheterization time including recatheterization was 34.1 hours. PVP with a 120-W HPS laser is considered to be effective and safe for treatment of LUTS secondary to BPH.

Key words : photoselective vaporization, lasers, prostate, prostatic hyperplasia

## 症例報告

### 胃・上行結腸・直腸の3重複癌に対して一期的に腹腔鏡下手術を施行した1例

藏本 俊輔, 沖津 宏, 湯浅 康弘, 松尾 祐太, 枝川 広志,  
谷 亮太郎, 森 理, 富林 敦司, 後藤 正和

徳島赤十字病院消化器外科

(平成27年11月6日受付) (平成27年11月15日受理)

症例は51歳の男性。血液検査で貧血を指摘され、精査加療目的に当院受診した。上部消化管内視鏡検査で胃角部小彎前壁に0-IIa+IIc病変を認め、下部消化管内視鏡検査で直腸に全周性の3型病変を認めた。狭窄のため、直腸病変以深の内視鏡検査での観察は不能であったが、腹部CT検査で上行結腸にも腫瘤病変を認め、胃癌・上行結腸癌・直腸癌の3重複癌と診断した。直腸癌の局所浸潤が高度であり、術前化学療法施行の後に、一期的に腹腔鏡下で幽門側胃切除、結腸右半切除、直腸低位前方切除施行した。術後は合併症なく経過し、術後15日目に退院した。3重複癌に対しても腹腔鏡下手術が有用な選択肢となりうることが示唆された。

#### はじめに

術前検査で発見される胃癌・大腸癌の同時性重複癌は約1.1-4%<sup>1-3)</sup>とされており、日常診療においてしばしば遭遇する病態である。従来、重複癌症例には開腹手術による一期的な切除が行われていた。しかし近年、腹腔鏡手術の発展に伴い腹腔鏡下での一期的な切除も施行されている。今回、筆者らは胃癌、上行結腸癌、直腸癌の3重複癌に対し腹腔鏡下にて一期的に根治切除をし得た1例を経験したため、報告する。

#### 症 例

症例：51歳、男性。

主訴：貧血。

既往歴：逆流性食道炎、便秘症。

家族歴、生活歴：特記事項なし

現病歴：2012年3月、近医定期受診の際に貧血(Hb=10.3g/dL)を指摘された。経過観察していたが、2013年4月の血液検査で貧血の進行(Hb=5.9g/dL)を認めた。悪性腫瘍が疑われ、当院紹介受診した。

入院時現症：眼瞼結膜は蒼白であり、右下腹部および下腹部正中に腫瘤を触知した。

血液検査所見：Hb=5.9g/dLと貧血を認めた。腫瘍マーカー(CEA, AFP, CA19-9)の上昇は認めなかった。

画像検査所見：

上部消化管内視鏡検査(図1a)：胃角部小彎に0-IIa+IIc病変を認めた。

下部消化管内視鏡所見(図1b)：直腸に全周性の3型病変を認めた。病変部以深の内視鏡の通過は不可能であった。

胸腹部造影CT検査所見：上部直腸に亜全周性の著明な壁肥厚を認め、所属リンパ節腫大も認めた(図2a)。上行結腸にも全周性の著明な壁肥厚を認めた(図2b)。胃には壁肥厚や所属リンパ節腫大は認めなかった。

以上より胃癌、上行結腸癌、直腸癌の同時性3重複癌と診断した。直腸に関しては骨盤壁浸潤が疑われ、切除困難な可能性が考えられたため化学療法(mFOLFOX6を5コース)施行した。化学療法施行後では上行結腸および直腸ともに十分な腫瘍縮小効果が得られ、PR(Partial response: RECISTに準拠した治療効果判定基準より)と判断した(図3a, b)。根治切除可能と判断し、手術施行した。

手術所見：全身麻酔下で載石位にてまず胃切除より開始した。臍下に12mmカメラ用ポートを留置した。続いて

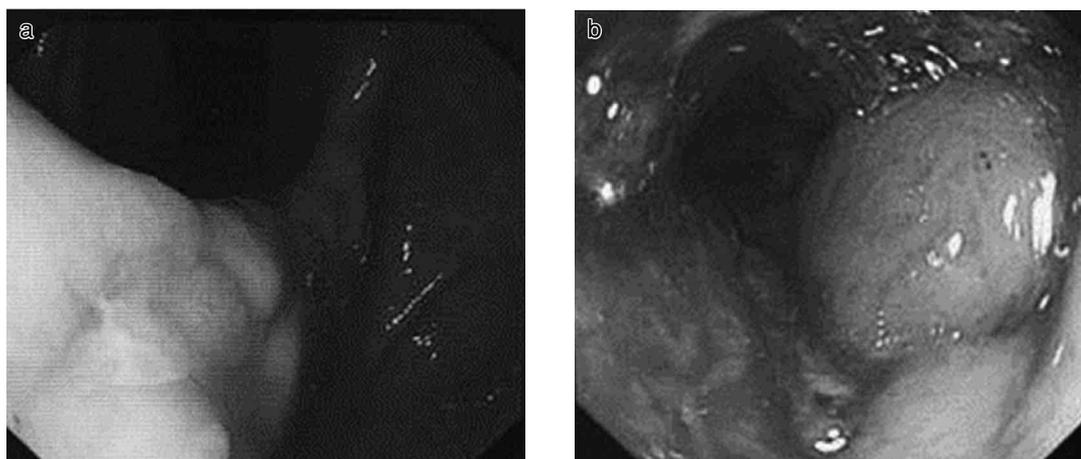


図1：消化管内視鏡検査

- a：上部消化管内視鏡検査 胃角部小彎前壁に0-IIa+IIc病変を認めた。  
 b：下部消化管内視鏡検査 直腸に全周性の3型病変を認めた。

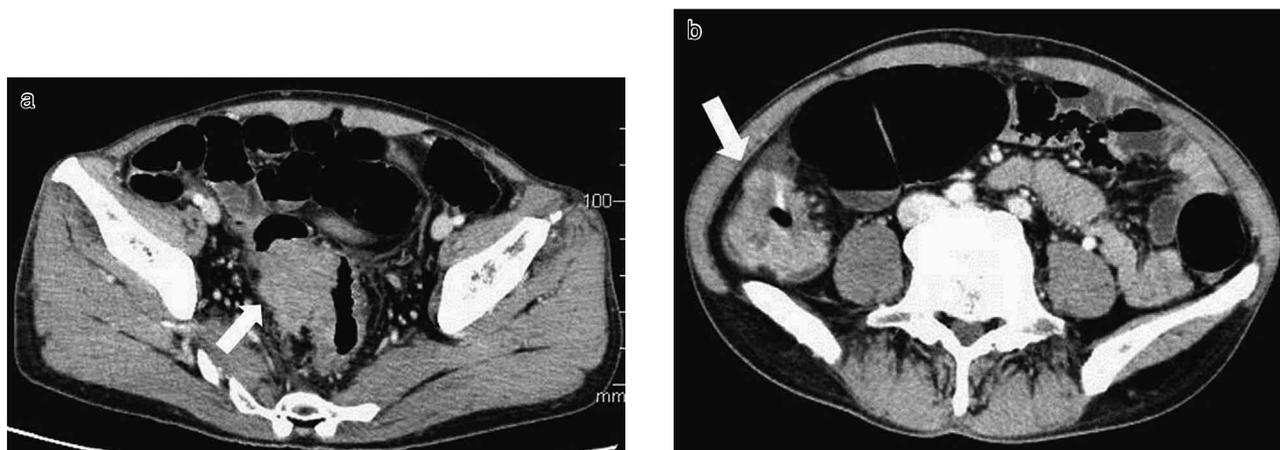


図2：胸腹骨盤部造影CT検査所見

- a：上部直腸には右側に突出する亜全周性の著明な壁肥厚を認めた（矢印）。  
 b：上行結腸近位に全周性の著明な壁肥厚を認めた（矢印）。

12mm と 5 mm の操作用ポートを，上腹部に2本ずつ留置し，5ポート法で行った。途中，肝左葉拳上具使用のため心窩部に5mmポートを追加した。直腸病変は骨盤壁への癒着を認めたが，可動性は保たれており切除可能と判断した。まず胃病変より手術操作を開始した。十二指腸及び胃を切離し，D2郭清の幽門側胃切除を施行した。吻合はlinear stapler 使用し体腔内にてBillroth I法再建を行った（図4a）。引き続き行なった結腸切除では，左右下腹部に12mm および5mmポートを1本ずつ追加し施行した。追加ポートは後の直腸切除に準じて位置を決定した。上行結腸には癌腫を伴う腫瘤を認めた。D3

郭清の結腸右半切除施行した（図4b）。腸管切離再建は臍部創を3cm延長し，体腔外操作で機能的端々吻合にて再建した。その際に臍部創より切除胃の摘出を行った。臍部の小開腹創に手術用手袋装着し，気密性を確保した上で引き続き直腸切除を行った（図4c）。腫瘤周囲は骨盤壁右側との固着を認めたが，あきらかな腫瘍浸潤は認めず炎症性の癒着と考えられた。下腸間膜動脈根部で血管処理を行い，D3郭清の直腸低位前方切除施行した。再建はDST吻合で行った（図4d）。また体腔外操作の際に左下腹部に約4cmの小開腹を置いた。全体を通して，別部位の切除・再建が他の手術操作に干渉する

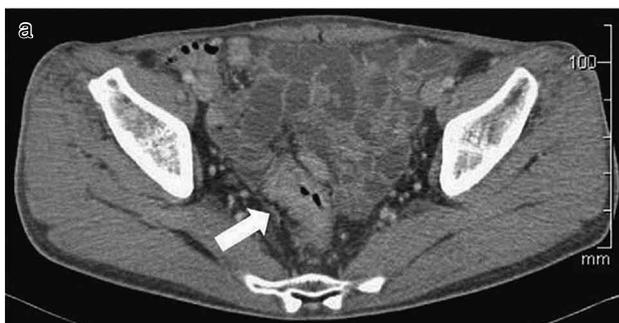


図3：胸腹骨盤部造影CT検査所見（化学療法後）  
 a：直腸腫瘍の縮小を認め、漿膜外浸潤を疑う壁不整も改善を認めた。  
 b：上行結腸に認めた腫瘍の縮小を認めた。

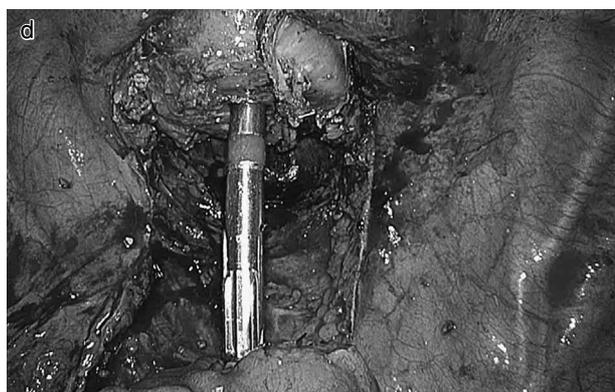
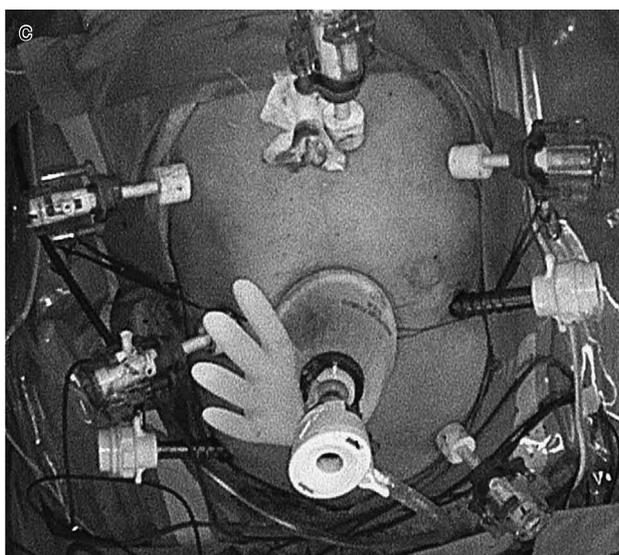
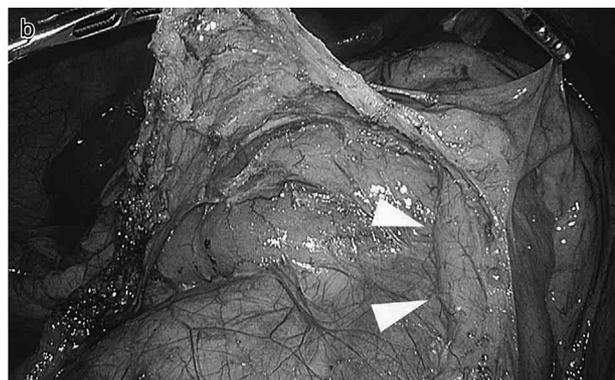
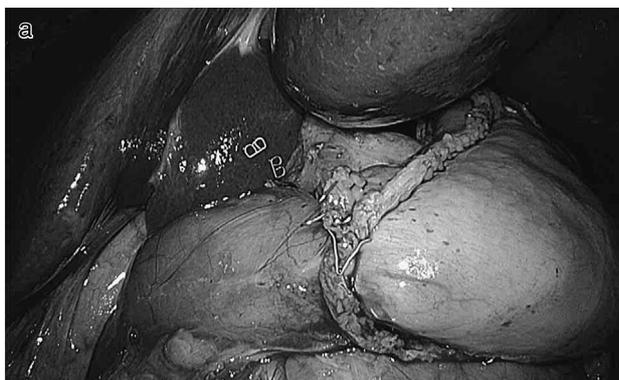


図4：手術所見  
 a：新三角法を用いた体腔内 Billroth I 法再建を行った。  
 b：Surgical trunk（矢頭）を露出させた D3 郭清を行った。胃切除・再建による手術操作への干渉は認めなかった。  
 c：臍部の小開腹創には手袋を装着して気密性を保ち直腸切除を行った（写真上方が頭側）。  
 d：DST 吻合にて直腸再建を行った。

場面は認めなかった。手術時間は5時間55分であり、出血量は少量であった。

病理組織学的所見：胃病変は *por1*, T2 (MP), N0, M0, Stage I B, D2, CurA, 組織学的効果判定は Grade2 であった。上行結腸病変は *tub1*, SS, N0, M0, Stage II, D3, CurA, 組織学的効果判定は Gradela であった。直腸病変は *tub2*, SS, N0, M0, Stage II, D3, CurA, 組織学的効果判定は Gradela であった。

術後経過：合併症認めることなく経過し、術後15日目に退院した。術後補助化学療法を行い、術後24ヵ月の現在まで再発なく経過している。

## 考 察

近年、胃癌・大腸癌の腹腔鏡下手術は定型化され、進行癌に対しても徐々に適応拡大がなされている<sup>4-9)</sup>。その現状を踏まえ、当科でも根治性や安全性が確保されると判断した症例に関しては重複癌に対しても積極的に腹腔鏡下手術を施行している。自験例では化学療法施行で十分な腫瘍縮小効果が得られており、根治切除可能と考えられた。その上で開腹手術での過大侵襲を抑えるため、腹腔鏡下での手術を選択した。重複癌に対する腹腔鏡下手術の報告は未だ少なく、十分な検討がなされていない。医学中央雑誌で「重複癌」、「腹腔鏡下」、「一期的」をキーワードに期間を設けず検索したところ、2重複癌に対する報告は認めるが<sup>10,11)</sup>、3重複癌に対する一期的な腹腔鏡下手術での切除例は報告されていない。腹腔鏡手術では拡大視野の観察でより正確かつ繊細な手技が可能であり、腹腔内を隈なく観察することが可能である。また重複癌では従来必要とした大開腹を回避し、侵襲を抑えることが可能であり、自験例のような病変部位が複数にわたる病態でも腹腔鏡下手術が有用と考えられる<sup>12,13)</sup>。重複癌の腹腔鏡下手術では症例に合わせたポート位置の検討が肝要である。この位置により手術操作に制限を受け、臓器切離や吻合が不十分になる可能性も懸念される<sup>13)</sup>。自験例では吻合の安全性を考慮し、ポート位置や小開腹創は単独切除時の位置に準じて配置することで特に支障なく手術施行可能であった。体腔内での切離や吻合を要する術式の場合はそれに準じたポート位置を優先することが重要と考えられる。しかしながら近年 reduce port surgery の技術や器具も発展しており<sup>14)</sup>、今後重複癌でも創部を最小限に抑えたさらなる低侵襲な手術が可能であると考えられた。手術手順に関しては自験例では汚染

度を考慮し、胃切除を先行した後に結腸・直腸切除を行うことで互いの術式が干渉することなく安全に手術操作が可能であった。しかしながら Roux-en-Y 再建など術式によっては干渉する手術操作は後に行うなどの工夫が必要である。

今後も腹腔鏡下手術の普及に伴い、重複癌の腹腔鏡下切除症例は増加が予想される。重複癌に対しても根治性や安全性を損ねることなく、腹腔鏡下での切除が可能であると考えられた。

## おわりに

3 重複癌に対しても一期的な腹腔鏡下手術が有用であることが示唆された。

## 文 献

- 1) 佐々木淳, 古澤元之助, 友田博次, 瀬尾洋介 他: 早期胃癌における重複癌の検討. 日消外会誌, 27: 1747-1752, 1994
- 2) 塩澤学, 土田知史, 菅野伸洋, 森永聡一郎 他: 大腸癌における多臓器重複癌の検討. 日消外会誌, 40: 1557-1564, 2007
- 3) Saito, S., Hosoya, Y., Togashi, K., Kurashina, K., *et al.*: Prevalence of synchronous colorectal neoplasms detected by colonoscopy in patients with gastric cancer. *Surg. Today*, 38: 20-25, 2008
- 4) Ng, K. H., Ng, D. C., Cheung, H. Y., Wong, J. C., *et al.*: Laparoscopic resection for rectal cancers: Lessons learned from 579 cases. *Ann. Surg.*, 249: 82-86, 2009
- 5) Hoon, H., Hae, M., Wook, K.: Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for t2b advanced gastric cancers: Three years' experience. *J. Surg. Oncol.*, 98: 515-519, 2009
- 6) Tokunaga, M., Hiki, N., Fukunaga, T., Nohara, K., *et al.*: Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection following standardization-A preliminary study. *J. Gastrointest. Surg.*, 13: 1058-1063, 2009
- 7) Law, W. L., Lee, Y. M., Choi, H. K., Seto, C. L., *et al.*: Impact of laparoscopic resection for colorectal cancer on operative outcomes and survival. *Ann. Surg.*, 245: 1-7, 2007

- 8) Fleshman, J., Sargent, D. J., Green, E., Anvari, M., *et al.*: Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann. Surg.*, **246**: 655-662, 2007
- 9) Kitano, S., Shiraishi, N., Uyama, I., Sugihara, K., *et al.*: A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann. Surg.*, **245**: 68-72, 2007
- 10) 巷野佳彦, 細谷好則, 堀江久永, 宇井崇 他: 腹腔鏡下に胃全摘と回盲部切除を一期的に施行した胃・上行結腸重複癌の1例. *日鏡外会誌*, **16**: 565-568, 2011
- 11) 中島真也, 大谷和広, 南史朗, 日高秀樹 他: 一期的に腹腔鏡補助下に切除した横行結腸・胃癌重複の1例. *臨外*, **62**: 1621-1625, 2007
- 12) 野口浩平, 白井康嗣, 東郷直希, 前田恒宏 他: 胃・直腸重複癌に対して一期的に腹腔鏡補助下根治手術を施行した3例の検討. *日鏡外会誌*, **16**: 237-243, 2011
- 13) 春日正隆, 小松周平, 市川大輔, 岡本和真 他: 鏡視下胃癌・大腸癌同時手術の留意点. *癌と化療*, **39**: 2351-2353, 2012
- 14) Katsuno, G., Fukunaga, M., Nagakari, K., Yoshikawa, S., *et al.*: Single-incision laparoscopic colectomy for colon cancer: early experiences with 31 cases. *Dis. Colon Rectum*, **54**: 705-710, 2011

*A case of the synchronous gastric, ascending colon, and rectal cancer which was treated with laparoscopy*

*Shunsuke Kuramoto, Hiroshi Okitsu, Yasuhiro Yuasa, Yuta Matsuo, Hiroshi Edagawa, Ryotaro Tani, Osamu Mori, Atsushi Tomibayashi, and Masakazu Goto*

*Department of Digestive Surgery, Tokushima red cross hospital, Tokushima, Japan*

**SUMMARY**

A 51-years-old man was admitted with anemia. The upper gastrointestinal endoscopy revealed 0-II a+II c lesion in the middle body of the stomach. The colonoscopy revealed type 3 lesion by Borrmann classification with advanced stenosis. Computed tomography of the abdomen revealed the tumor in the ascending colon. We diagnosed a synchronous gastric, ascending colon, and rectal cancer. After neoadjuvant chemotherapy, we performed the laparoscopic operation for the synchronous cancer. There were no remarkable complications due to the collaboration. Laparoscopic approach for synchronous triple cancer is feasible as safety and minimally invasive surgery.

Key words : synchronous cancer, laparoscopy, combined surgery

## 症例報告

### 腹腔鏡下胃全摘術後に2度の Petersen's hernia 修復術を要した1例

松下 健太, 川下 陽一郎, 八木 淑之, 岩橋 衆一, 近 清素也,  
井川 浩一

徳島県立中央病院外科

(平成27年11月11日受付) (平成27年12月1日受理)

Petersen's hernia は Roux-en-Y 再建後に起こりうる内ヘルニアの一種であり, 間隙を閉鎖して予防を行っている施設もある。今回, Petersen's hernia 修復術後に再発した症例を経験した。胃癌に対して腹腔鏡補助下胃全摘術を行った50歳代男性に, 6ヵ月後 Petersen's hernia が発生したため, 間隙を吸収糸で縫合閉鎖した。しかし, その2ヵ月後に再発した。前回閉鎖した間隙に癒着はなく, 前回よりも密に縫合閉鎖して手術を終了した。間隙を閉鎖したにもかかわらず再発したことから, 予防法について検討を行った。

#### はじめに

Petersen's hernia は Roux-en-Y 再建後に起こりうる内ヘルニアである。挙上空腸の間膜と横行結腸間膜の間隙をヘルニア門として小腸が陥入する病態であり, 腹腔鏡手術の普及に伴い発生率の増加が懸念されている (図1)。今回, 腹腔鏡補助下胃全摘術後に2度 Petersen's hernia を発症した1例を経験した。修復術を行ったにもかかわらず, 再度 Petersen's hernia を発症した症例は非常にまれである。その予防法に対する検討も含め, 若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者: 50歳代, 男性

主 訴: 腹痛, 嘔吐

既往歴: 6ヵ月前に胃癌 (Type3, T4a, N0, H0, P0, M0, Stage II B) に対して腹腔鏡補助下胃全摘術・結腸前 Roux-en-Y 再建

内服歴: 特記すべき事項なし。

家族歴: 特記すべき事項なし。

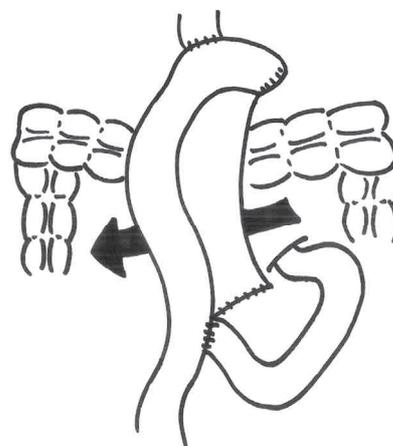


図1 Petersen's defect

アレルギー歴: 造影剤アレルギー

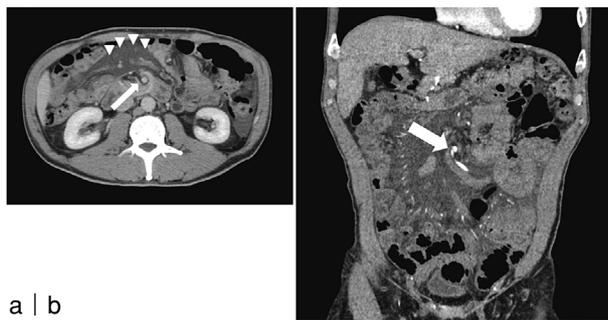
現病歴: 某日昼食後から突然, 腹痛と嘔吐が出現した。一時改善したが夕食後に同様症状が増悪したため当院救急外来を受診した。

入院時現症: 身長157.5cm, 体重58kg(胃全摘術前77kg), 体温37.0℃, 血圧119/83mmHg, 脈拍75回/分, SpO2 98% (室内気)。腹部は平坦, 軟であったが, 臍上部に圧痛を認め, 腹膜刺激症状を伴っていた。

血液生化学検査: 炎症反応を含め明らかな異常値は認めなかった。

腹部造影CT検査: 小腸間膜に浮腫状変化がみられ, SMA・SMVが渦巻き状に走行し, 少量の腹水を認めた (図2a)。SMVは中結腸静脈流入部付近で狭小化し, 同部位より末梢では拡張していた (図2b)。動脈血流は保たれ, 腸管壁は造影されていたが, 一部に造影効果が弱いループを認めた。

以上の所見より, 胃切除術後の内ヘルニアの診断で緊



a | b

図2 腹部造影CT検査

a: SMA・SMVの渦巻き状走行(矢印)と腸間膜の浮腫(矢頭)を認めた。  
b: SMVの狭小化を認めた(矢印)。

急手術の方針となった。

手術所見：全身麻酔下で上腹部正中を約8 cm切開して開腹した。腹腔内には乳糜腹水を認めた。胃切除に伴う癒着はほぼ認められなかった。Petersen's defectをヘルニア門として、ほぼ全小腸が左側から右側へ入り込んでいた。小腸は浮腫状であったが、明らかな壊死は認めなかった。愛護的に小腸を引き出し、ヘルニア門を吸収糸で閉鎖して手術を終了した。

術後経過：術後3日目に食事を開始し、経過良好にて術後8日目に退院した。その2ヵ月後、夕食後から前回より強い腹痛と嘔吐が出現したため、当院救急外来へ救急搬送された。バイタルサイン、血液生化学検査では前回同様に異常は認めなかった。腹部は平坦、軟であったが、臍下部から下腹部にかけて圧痛を認め、腹膜刺激症状を伴っていた。腹部単純CT検査で前回同様の所見を認め、Petersen's herniaの再発と診断し、緊急手術の方針となった。術中所見では、前回閉鎖したはずのPetersen's defectが閉鎖されておらず、癒着さえも認めなかった。ほぼ全小腸が入り込んでいたが、腸管壊死は認めなかった(図3)。Petersen's defectに縫合糸が一部残存していたことから、前回の縫合間隔が広がったことで小腸が

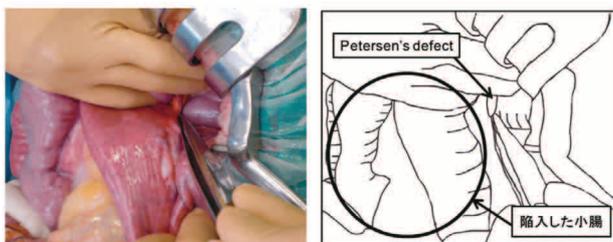


図3 術中所見

小腸がPetersen's defectを通り左側から右側へ陥入していた。

陥入し、縫合糸が切れてしまったものと推測した。小腸を引き出し、挙上空腸の間膜と横行結腸間膜を4-0吸収糸で、前回よりも密に連続縫合してヘルニア門を閉鎖し、手術を終了した。術後3日目に食事を開始し、術後4日目に退院となった。その後、再発は認めていない。

## 考 察

Roux-en-Y法による消化管再建は縫合不全が少なく、残胃炎や逆流性食道炎が生じにくいといった利点を有する<sup>1)</sup>。その一方で、他の再建法に比べて、内ヘルニアをきたす可能性のある間隙が多くなる。また、近年、胃癌手術においても腹腔鏡下手術が普及し、それに伴い術後の腹腔内癒着が減少している<sup>2)</sup>。そのため、腹腔鏡下手術では、術後内ヘルニアの発生率増加が危惧されるが、現在のところは議論のあるところである<sup>3)</sup>。海外で盛んに行われている病的肥満に対する腹腔鏡下Roux-en-Yバイパス術においては、術後内ヘルニアの発生率は1-4%と報告されている<sup>4,5)</sup>。また、同術式において結腸前再建後の内ヘルニアではPetersen's herniaが最も多いようである<sup>6,7)</sup>。日本においては、1983年から2014年の期間で、「胃切除」「内ヘルニア」「Roux-en-Y」をキーワードに医学中央雑誌で検索すると、Petersen's herniaを報告した原著論文は25件、51症例であり、その内35症例が腹腔鏡下手術後に発生したものであった。報告数は多くないが、そのほとんどで手術による治療を必要としており、確実な予防を行うことが重要だと考える。

実際には、

- I. 再建を結腸前で行うのか結腸後で行うのか
- II. 間隙を閉鎖するのしないのか
- III. 閉鎖する際は吸収糸を用いるのか非吸収糸を用いるのか

という点について検証を行う必要がある。

まずIについてだが、結腸前再建では、「挙上空腸の間膜と横行結腸間膜との間のPetersen's defect」, 「Y脚吻合にて形成される空腸空腸間の間隙」の2つの間隙を有するが、結腸後再建ではそれに加えて、「挙上空腸が横行結腸間膜を通過する横行結腸間膜間隙」が新たに発生する。そのためヘルニア門となりうる間隙の数の観点からは、結腸前再建が望ましいと考える。Championら<sup>8)</sup>も、結腸前再建が結腸後再建に比べて、内ヘルニアの発生率が低かったと報告している。内ヘルニアの予防の観点からは結腸前再建を選択すべきだと考える。

次にIIに関してだが、最近では初回手術時にPetersen's defectの閉鎖を行う施設が多くみられる。その一方で、結腸前再建では間隙が長く複雑であるため完全に閉鎖す

ることは不可能であり、閉鎖が不完全であると絞扼を引き起こす危険があるため、Petersen's defect の縫合は行わないという施設もある<sup>9)</sup>。Petersen's hernia に対する手術時に、挙上空腸に大網が癒着していたことで Petersen's defect が狭小化して半閉鎖の状態であったため、絞扼を予防するために、大網の癒着を剥離して Petersen's defect を元の状態にまで広げたという報告もある<sup>10)</sup>。しかし、Petersen's defect を閉鎖しなければ、絞扼をきたす可能性は低いが、Petersen's defect への陥入は起こりうる。また、それにより手術を要した症例が報告されている<sup>11)</sup>。その観点からは、やはり予防的な間隙の閉鎖は必要と考える。Kojima ら<sup>12)</sup>は、腹腔鏡補助下幽門側胃切除もしくは完全腹腔鏡下幽門側胃切除を行い Roux-en-Y 再建を行った358例の内、Petersen's defect の閉鎖を行わなかった268例中6例に Petersen's hernia が発生したが、Petersen's defect の閉鎖を行った90例には Petersen's hernia が発生しなかったと報告しており、閉鎖を行うことの有用性が示唆される。実際の縫合部位に関してだが、Petersen's defect は横行結腸を境に頭側の supracolic component と尾側の infracolic component にわかれる。Supracolic component の縫合閉鎖は技術的にも困難であり合併症の恐れもある。そのため、infracolic component の縫合閉鎖のみを施行するのがよいと考え<sup>13,14)</sup>。

最後にⅢについてだが、非吸収糸による連続縫合が内ヘルニア予防に重要であるとの報告がある<sup>15)</sup>。Paroz A ら<sup>4)</sup>も、欠損部の縫合を非吸収糸の連続縫合にすることにより、吸収糸の結節縫合に比べ、内ヘルニアの発生が減少したと報告している。本邦において1983年から2014年の期間で、2度 Petersen's hernia を発生した症例は、検索し得た限りでは当症例の他に2例のみであった<sup>16,17)</sup>。その内の1例<sup>16)</sup>と当症例においては、一度目の手術で閉鎖した Petersen's defect に全く癒着はなかった。いずれも1度目の手術では吸収糸で閉鎖を行っていた。当症例では、1度目の手術における縫合間隔が広がったことが再発の要因と考えたため、2度目の手術の際にも吸収糸を用いた。しかし、後方視的に検討すると、小腸の陥入に伴い縫合糸が切れたのであれば、吸収糸の強度が時間経過とともに劣化していたことも再発の要因と考えられた。2度目の手術の際には非吸収糸を用いるべきであったと考えている。以上のことを踏まえると、非吸収糸を用いた腸間膜間隙の閉鎖が重要だと考える。

当院でも当症例経験後、Roux-en-Y 再建時に infracolic component の縫合閉鎖を行っている。連続縫合で縫合間隔が広がると、縫合部の緩みが生じ小腸が陥入する可能性がある。また、連続縫合で間隙を縫縮すると、間

膜が縮まることで supracolic component が広がり、小腸の陥入が起こる可能性がある。そのため当院では、非吸収性創縫合デバイスである V-Loc™ PBT 3-0 (Covidien) を用いて、間膜を縮めないように連続縫合閉鎖を行っており、現在まで Petersen's hernia の発生は認めていない。

#### おわりに

Roux-en-Y 再建後には Petersen's hernia 発生の可能性がある。今回の症例を含め、Petersen's hernia 再発の報告があることから、予防法の検討が重要である。現時点では結腸前経路による、非吸収糸を用いた Petersen's defect の縫合閉鎖が有用と考える。

#### 文 献

- 1) Hoya, Y., Mitumori, N., Yanaga, K.: The advantages and disadvantages of a Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg. Today*, 39 : 647-651, 2009
- 2) Hiki, N., Shimizu, N., Yamaguchi, H., Imamura, K., *et al.*: Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery. *Br. J. Surg.*, 93 : 195-204, 2006
- 3) Yoshikawa, K., Shimada, M., Kurita, N., Sato, H., *et al.*: Characteristics of internal hernia after gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction for gastric cancer. *Surg. Endosc.*, 28 : 1774-1778, 2014
- 4) Paroz, A., Calmes, J. M., Giusti, V., Suter, M.: Internal hernia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a continuous challenge in bariatric surgery. *Obes. Surg.*, 16 : 1482-1487, 2006
- 5) Parakh, S., Soto, E., Merola, S.: Diagnosis and management of internal hernias after laparoscopic gastric bypass. *Obes. Surg.*, 17 : 1498-1502, 2007
- 6) Comeau, E., Gagner, M., Inabnet, W. B., Herron, D. M., *et al.*: Symptomatic internal hernias after laparoscopic bariatric surgery. *Surg. Endosc.*, 19 : 34-39, 2005
- 7) Carmody, B., DeMaria, E. J., Jamal, M., Johnson, J., *et al.*: Internal hernia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 1 : 543-548, 2005
- 8) Champion, J. K., Williams, M.: Small bowel obstruction and internal hernias after laparoscopic Roux-

- en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.*, **13** : 596-600, 2003
- 9) Finnell, C. W., Madan, A. K., Tichansky, D. S., Ternovits, C., *et al.*: Non-closure of defects during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.*, **17** : 145-148, 2007
- 10) 山田博之, 小嶋一幸, 井ノ口幹人, 加藤敬二 他: 腹腔鏡補助下幽門側胃切除 Roux-en-Y 再建後の内ヘルニアを腹腔鏡下に整復した1例. *日消外会誌*, **43** : 912-917, 2010
- 11) 木全大, 篠崎浩治, 古川潤二, 加瀬建一 他: LADG後の Petersen's mesenteric defect の内ヘルニアに対し腹腔鏡にて整復した1例. *手術*, **64** : 1187-1190, 2010
- 12) Kojima, K., Inokuchi, M., Kato, K., Motoyama, K., *et al.*: Petersen's hernia after laparoscopic distal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction for gastric cancer. *Gastric Cancer*, **17** : 146-151, 2014
- 13) 才川大介, 奥芝俊一, 北城秀司, 川原田陽 他: 胃癌根治術結腸前 Roux-en-Y 再建後の内ヘルニア症例の検討. *日臨外会誌*, **75** : 6-11, 2014
- 14) Coleman, M. H., Awad, Z. T., Pomp, A., Gagner, M.: Laparoscopic closure of the Petersen mesenteric defect. *Obes. Surg.*, **16** : 770-772, 2006
- 15) Iannelli, A., Facchiano, E., Gugenheim, J.: Internal hernia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes. Surg.*, **16** : 1265-1271, 2006
- 16) 熊田博之, 大西啓祐, 岡崎慎史, 二瓶義博 他: Petersen's hernia への対応. *日臨外会誌*, **74** : 2663-2668, 2013
- 17) 尾崎知博, 比企直樹, 布部創也, 谷村慎哉 他: 腹腔鏡下幽門側胃切除 Roux-en-Y 再建後に内ヘルニアを繰り返した1例. *日内視鏡外会誌*, **16** : 619-624, 2011

## *Recurrence of Petersen's hernia after laparoscopic-assisted total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction*

*Kenta Matsushita, Yoichiro Kawashita, Toshiyuki Yagi, Syuichi Iwahashi, Motoya Chikakiyo, and Koichi Ikawa*

*Department of Surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Petersen's hernia is a type of internal hernia that may occur after Roux-en-Y reconstruction. Some surgeons suture Petersen's defect for prevention of Petersen's hernia. We report a case of recurrent Petersen's hernia. A fifty-something man underwent laparoscopic-assisted total gastrectomy with antecolic Roux-en-Y reconstruction for gastric cancer. Petersen's hernia occurred 6 months later. We closed Petersen's defect by absorbable suture. However, he experienced recurrence 2 months later. The defect had not been successfully closed and there was no adhesion; thus, we sutured Petersen's defect again, more tightly than before. Additionally, we investigated different approaches for closing Petersen's defect due to our experience of recurrent Petersen's hernia.

Key words : Roux-en-Y, internal hernia, Petersen's hernia

## 症例報告 (第13回若手奨励賞受賞論文)

### 腹部鈍的外傷後, 遅発性に生じた横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例

大 楠 祐一郎<sup>1)</sup>, 森 勇 人<sup>2)</sup>, 森 下 敦 司<sup>2)</sup>, 松 下 健 太<sup>2)</sup>, 河 北 直 也<sup>2)</sup>,  
川 下 陽一郎<sup>2)</sup>, 宮 谷 知 彦<sup>2)</sup>, 大 村 健 史<sup>2)</sup>, 井 川 浩 一<sup>2)</sup>, 広 瀬 敏 幸<sup>2)</sup>,  
倉 立 真 志<sup>2)</sup>, 八 木 淑 之<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島県立中央病院医学教育センター

<sup>2)</sup>同 外科

(平成27年7月23日受付) (平成27年8月10日受理)

症例は77歳の女性で, 開腹手術の既往はない。9ヵ月前に交通外傷にて, 肝左葉中心の損傷に対してTAEを施行した。その後形成された巨大bilomaの経過観察通院中, 2014年9月, 腹痛と頻回の嘔吐を主訴に当院救急外来を受診した。腹部造影CTでclosed loopおよび空腸の拡大を認め, 内ヘルニアによる小腸イレウスと診断された。同日に外科紹介となり, 緊急開腹手術を行った。術中, 網嚢内に嵌頓し鬱血を伴う腸管を確認した。ヘルニア門の検索をすると横行結腸間膜に裂孔を認め, 上部空腸が嵌入していた。用手的に整備後, ヘルニア門を閉鎖した。術後経過は良好で, 術後6日目で退院した。腹部鈍的外傷後, 遅発性に生じた横行結腸間膜裂孔ヘルニアは極めてまれであり, 文献的考察を加えて報告する。

#### はじめに

内ヘルニアとは, 体腔内の異常な窩や裂孔に腸管が入り込む病態をいう<sup>1)</sup>。腸間膜裂孔ヘルニアは小腸間膜に発生するものが多く, 結腸間膜に発生する頻度は10%前後と少ない<sup>2)</sup>。さらに横行結腸間膜裂孔ヘルニアの報告例は少なく, まれな疾患である<sup>3)</sup>。われわれは, 腹部鈍的外傷後, 遅発性に生じた横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者: 77歳女性

既往歴: 高血圧, 骨粗鬆症

交通外傷 (2013年12月)

肝損傷 (Grade IIIb) TAE

右大腿骨転子部骨折 γ-ネイル

Biloma (2014年3月)

現病歴: 交通外傷3ヵ月後のフォローCTで認めた巨大bilomaにて当院通院中であった。2014年9月中旬, 朝から腹痛, 嘔気嘔吐, 腹部膨満感が出現したため, 当院救急外来を受診した。bilomaの増大による十二指腸狭窄を疑い, 精査を行った。

来院時現症: 意識清明, 血圧128/68mmHg, 脈拍72回/分, 呼吸数12回/分, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気), 腹部は平坦・軟で, 上腹部を中心に著明な自発痛・圧痛を認めた。筋性防御, 反跳痛は認めなかった。

来院時検査所見: 白血球20700/μl, ALP436U/L, γ-GTP 209U/L, LDH267U/Lと高値であった。その他の血算, 生化学検査に異常値は認めなかった。

腹部造影CT検査所見: 以前まで認めていたbiloma (図1)は消失していた。拡張した空腸とclosed loop (図2)を認め, ヘルニア門 (図3)の位置より横行結腸間膜裂孔ヘルニアを疑い, 緊急開腹手術を施行した。

手術所見: 上腹部正中切開で開腹し観察すると, 網嚢内にうっ血を伴う腸管 (図4)を確認したため, 胃結腸間膜を切開し網嚢を開放した。ヘルニア門の検索をすると, 横行結腸間膜に5cm程度の裂孔 (図5)を認め, そこをヘルニア門として上部空腸が陥入していた (図6)。嵌頓整備後, 陥入していた横行結腸間膜裂孔および切開した胃結腸間膜を縫合閉鎖し, 手術を終了した。陥入していた空腸の色調は良好となったため, 腸切除は行わ



図1. 交通外傷3ヵ月後のCTで認めた巨大 biloma

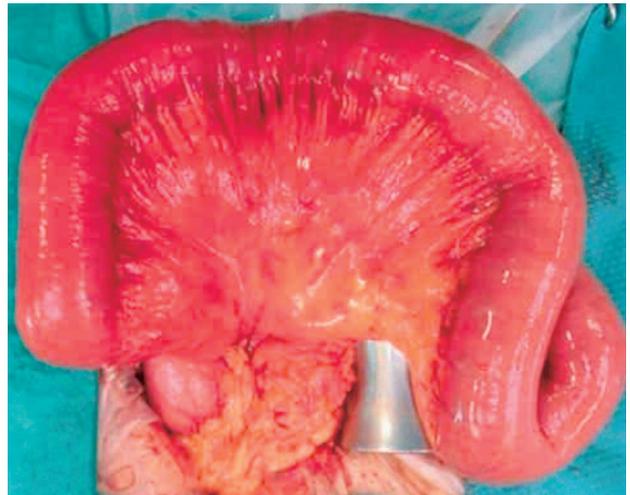


図4. うっ血を伴った空腸

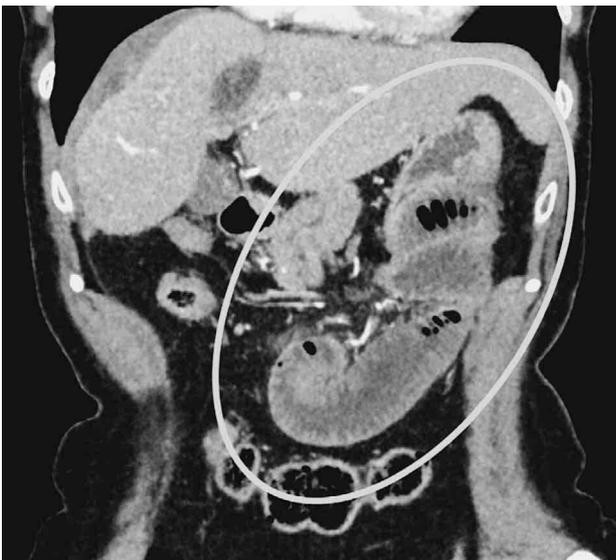


図2. 拡張した空腸と closed loop

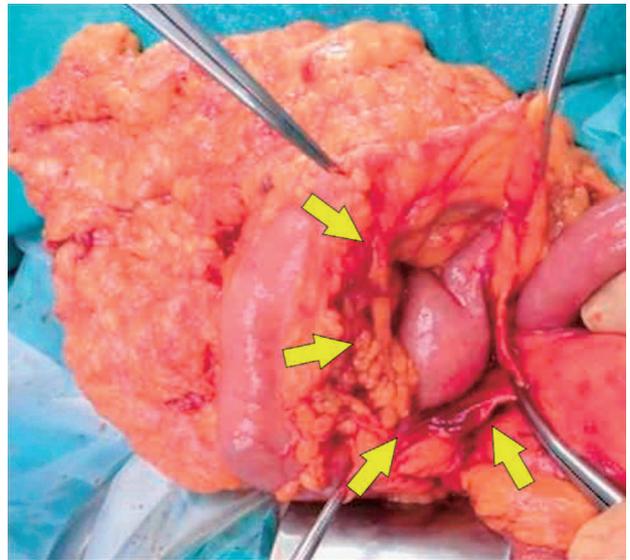


図5. 横行結腸間膜裂孔部



図3. ヘルニア門

かった。

術後経過：経過は良好で、術後6日目に退院した。

考 察

内ヘルニアは、イレウス全体の0.01～5%を占めるにすぎず<sup>1)</sup>、本邦では大網裂孔ヘルニアが最も多く、結腸間膜裂孔ヘルニアは約10%とされている<sup>2)</sup>。さらに横行結腸間膜裂孔ヘルニアの頻度は、そのうちの12.2%と極めてまれな疾患である<sup>4)</sup>。

一方、鈍的外傷による腸間膜損傷の頻度は2.5%とい

われており<sup>5)</sup>，外傷性に生じた腸間膜欠損孔への内ヘルニアによりイレウスを発症したという報告は少ない<sup>6)</sup>。本症例でも交通外傷時に横行結腸間膜裂孔が生じた確証はないが，肝S4からS1に至る肝損傷（図7）を呈しており，同ベクトル上にある横行結腸間膜に強い外力が加わり裂孔が生じていたと考えられる。

今回，受傷9ヵ月後に内ヘルニアが発生した機序としては，巨大 biloma の影響が疑われる。交通外傷後のCTで認めていた増大傾向にあった巨大 biloma は，内ヘルニア発症時のCTでは肝内胆管との交通が形成されたの

か，消失していた。それまでは biloma による上腹部臓器への圧迫で，網嚢腔が消失していたと思われるが，biloma が消失することで上腹部の圧排が解除され，外傷時に生じていた横行結腸間膜裂孔へ遅発性に小腸が嵌入するに至ったのではないかと推測された。

腹部鈍的外傷後，腸間膜血管損傷により遅発性に生じた小腸狭窄の症例は，高橋ら<sup>7)</sup>によると2001年までに52例と多く報告されているが，本症例のように外傷後遅発性に内ヘルニアを発症した症例は極めてまれであると思われた。

## 結 語

今回われわれは腹部鈍的外傷後，遅発性に生じた横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例を経験し，肝損傷後の巨大 biloma の形成・消失がその原因に関与したと考えられたので，若干の文献的考察を加えて報告した。

## 文 献

- 1) Mock, J. C., Mock, H. E.: Strangulated internal hernia associated with trauma. Arch. Surg., 77: 881, 1958
- 2) Janin, Y., Stone, A. M., Wise, L.: Mesenteric hernia. Surg. Gynecol. Obstet., 150(5): 747-54, 1980
- 3) 福本将人, 加藤秀明, 新谷佳子, 俵矢香苗 他: 横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例. 日本臨床外科学会雑誌, 70(9): 2876-80, 2009
- 4) 角南栄二, 鈴木聡, 三科武, 小向慎太郎 他: 横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例. 日本消化器外科学会雑誌, 37(8): 1491-6, 2004
- 5) Ballinger, F. W., Rutherford, B. R., Zuidema, D. G.: The management of trauma. W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1973, pp. 396-455
- 6) 高橋徹也, 長田俊一, 福島忠男, 南湖正男 他: 外傷性腸間膜欠損孔への内ヘルニアにより遅発性に小腸壊死をきたした1例. 日本消化器外科学会雑誌, 36(10): 1426-30, 2003
- 7) 高橋収, 高橋透, 岩井和浩, 水戸康文 他: 鈍的腹部外傷に合併した遅発性小腸狭窄の1例. 日腹部救急医学会誌, 21: 867-871, 2001



図6. 全体図

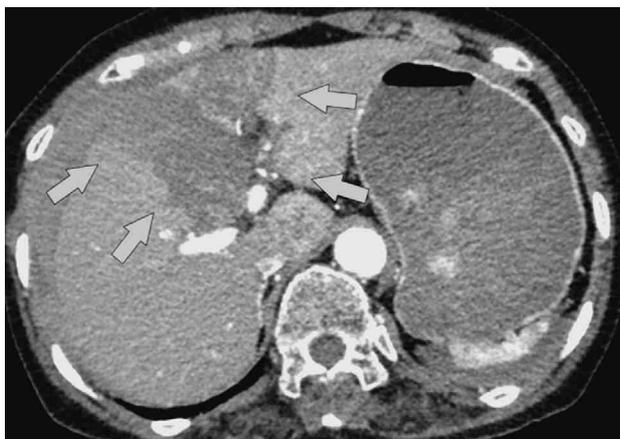


図7. 交通外傷後のCTで認めた肝損傷

## *A case of transverse colon hiatal hernia that occurred in the late onset after blunt abdominal injury*

*Yuichiro Okushi<sup>1)</sup>, Hayato Mori<sup>2)</sup>, Atsushi Morishita<sup>2)</sup>, Kenta Matsushita<sup>2)</sup>, Naoya Kawakita<sup>2)</sup>, Yoichiro Kawashita<sup>2)</sup>, Tomohiko Miyatani<sup>2)</sup>, Takeshi Omura<sup>2)</sup>, Koichi Ikawa<sup>2)</sup>, Toshiyuki Hirose<sup>2)</sup>, Shinji Kuratate<sup>2)</sup>, and Toshiyuki Yagi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The post graduate education center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

A 77-year-old woman presented to the emergency department with complains of abdominal pain and frequent vomiting.

In the past, she has never been on surgery but she suffered blunt liver injury after motor vehicle accident nine months ago. She was performed trans-catheter arterial embolization to the left hepatic lobe at that time and had been seeing a doctor regularly for post traumatic biloma.

The contrast-enhanced abdominal CT scan revealed a closed loop and a dilatation of a small intestine. She was diagnosed a small bowel obstruction due to a internal hernia.

She was operated urgently. The surgical exploration showed that the congested jejunum incarcerated into an omental bursa, and an adhesion of the jejunum mesentery and a greater omentum.

We found a mesentery hiatus of the transverse colon, through which a higher jejunum had incarcerated into the omental bursa. The jejunum was reduced manually and the hiatus was closed by suture. The patient followed a favorable postoperative course and was discharged on postoperative day 6. We report a extremely rare transverse colon hiatal hernia that occurred in the late onset after blunt abdominal injury with the review of the literature.

Key words : transverse colon hiatal hernia, biloma, blunt abdominal injury, acute abdomen

## 症例報告 (第14回若手奨励賞受賞論文)

### クリゾチニブが奏効した Performance Status 不良 anaplastic lymphoma kinase 遺伝子転座陽性肺腺癌の1例

梶田 敬介<sup>1)</sup>, 佐藤 正大<sup>2)</sup>, 豊田 優子<sup>2)</sup>, 坂口 暁<sup>2)</sup>, 手塚 敏史<sup>2)</sup>,  
後東 久嗣<sup>2)</sup>, 埴淵 昌毅<sup>2)</sup>, 西岡 安彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 呼吸器・膠原病内科

(平成27年10月29日受付) (平成27年11月26日受理)

症例は27歳, 女性。嗄声を自覚し当院耳鼻科を紹介受診したところ, 頸部 CT にて左頸部リンパ節腫大を認め, PET-CT では左下葉腫瘍, 肺門・縦隔・左頸部腫大リンパ節, 左肩甲骨・脊椎への FDG 集積を指摘された。左頸部リンパ節生検の結果, 肺原発悪性腫瘍が疑われ当科紹介された。精査の結果, 骨・肺・リンパ節・脳転移を有する肺腺癌 (cT2aN3M1b: Stage IV) と診断され, 遺伝子変異検索にて ALK 遺伝子転座が陽性であった。急速な胸水の増量に伴う呼吸状態の増悪や血痰を認め Performance Status (PS) は3まで低下したが, クリゾチニブ治療の導入により胸水は速やかに減少・消失し, PS も1にまで改善した。クリゾチニブの有害事象として悪心, 嘔吐, 視野障害を認めたが, いずれも軽度であり忍容性は良好であった。ALK 遺伝子転座陽性肺腺癌では, PS 不良症例においてもクリゾチニブが治療選択肢の一つとなり得る可能性が示唆された。

#### はじめに

2007年に間野らは, 一部の肺腺癌において第2染色体短腕に存在する細胞内骨格タンパク質をコードする echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) 遺伝子と, 受容体型チロシンキナーゼをコードする anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子が逆位を形成し融合することで EML4 と ALK のキナーゼドメインが融合したタンパク質が産生され, ALK の恒常的活性化が生じ, 発癌が誘導されることを報告した<sup>1,2)</sup>。このような ALK 遺伝子転座陽性肺腺癌 (以下, ALK 肺腺癌)

は非小細胞肺腺癌全体の約4~5%に認められ<sup>3)</sup>, そのほとんどが腺癌であり, ALK 阻害剤であるクリゾチニブによる良好な治療効果が報告されている<sup>4)</sup>。

しかし, Performance Status (PS) 不良の ALK 肺腺癌症例に対するクリゾチニブの有効性・安全性に関するデータは乏しく, 本邦のガイドラインでは PS 不良 ALK 肺腺癌に対するクリゾチニブ単剤治療は「行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない」とされている<sup>5)</sup>。

今回われわれは, PS 不良にもかかわらずクリゾチニブが奏効した若年者 ALK 肺腺癌の1例を経験したので報告する。

#### 症 例

【症例】27歳, 女性

【主訴】嗄声, 咳嗽, 血痰, 腰痛

【家族歴】祖父: 胃癌, 膵臓癌 叔父: 大腸癌

【既往歴】特記事項なし

【職業歴】農業

【生活歴】喫煙歴: なし, 飲酒歴: なし

【現病歴】X年6月頃より嗄声と咳嗽を認め, 近医耳鼻科で左声帯不全麻痺を指摘された。7月に当院耳鼻科を受診し, 頸部 CT で左頸部リンパ節腫大を認めた。9月に撮像された PET-CT では左下葉腫瘍, 肺門・縦隔・左頸部リンパ節などへの FDG 集積を指摘された。10月には血痰と腰痛が出現し, 左頸部リンパ節生検の結果, 肺原発悪性腫瘍が疑われたため, 当科に紹介された。

【入院時現症】身長: 148.7cm, 体重: 40.7kg, PS: 1,



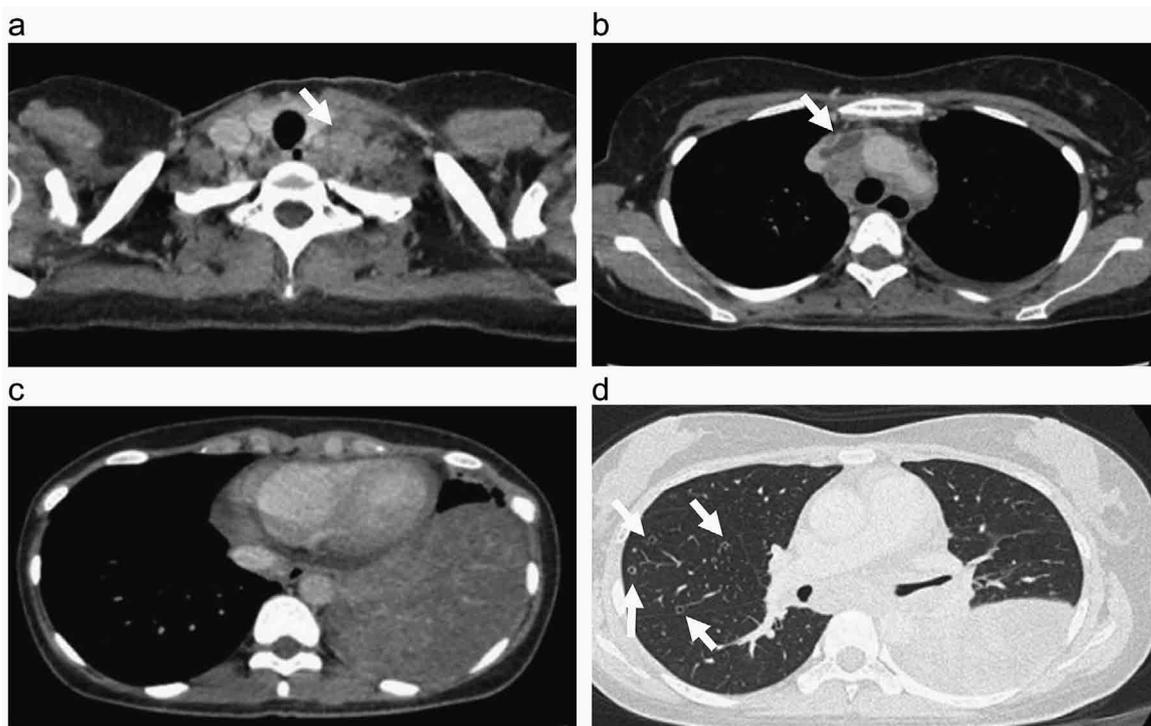


図2 入院時胸部CT：(a) 左鎖骨上窩，縦隔リンパ節腫大を認めた(矢印)。(b) 左腕頭静脈から上大静脈内まで続く血栓を認めた(矢印)。(c) 左下葉に腫瘤影を認めた。(d) 右肺に内部に空洞を伴う結節影を多数認めた(矢印)。

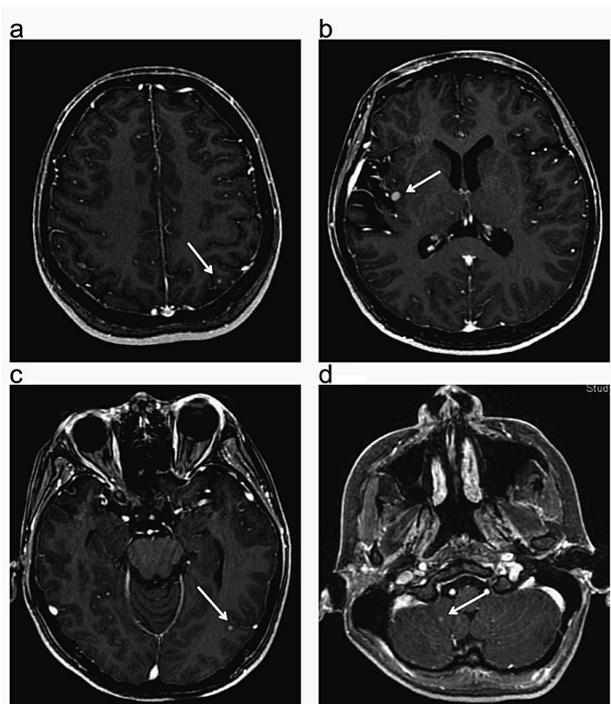


図3 脳MRI (Gadolinium 造影 T1強調画像)：矢印の4か所に造影効果のある結節状転移巣を認めた。(a) 左頭頂部背側，(b) 右側頭葉，(c) 左後頭葉，(d) 右小脳

率は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法で 68% (>15%) であり，ALK 蛋白の免疫組織化学染色では頸部リンパ節生検および経気管支肺生検組織のいずれにおいても陽性であった。

【入院後経過】以上の検査結果より，臨床病期T2aN3M1b (Stage IV) の ALK 遺伝子転座陽性肺腺癌と診断した。入院後より急速な胸水の増量に伴う呼吸状態の悪化や血痰を認めるようになり，PSは3まで低下した。脳転移に対する定位放射線照射に加えて，クリゾチニブ500mg/日による治療を開始したところ，内服開始後5日目にはPSは1まで改善し，咳嗽，血痰，腰痛，呼吸困難感などの症状改善を認めた。胸部単純X線では開始後6日目において胸水の減少と腫瘍の縮小傾向がみられた(図6)。クリゾチニブによる有害事象として悪心，嘔吐，視野障害を認めたが，いずれもGrade 1 (CTCAE v4.0) であり忍容性は良好であった。開始後78日目の胸部CTでは鎖骨上窩と縦隔リンパ節，左下葉腫瘍は著明に縮小しており，部分奏効 (PR: partial response) が得られた(図7)。また抗凝固療法の併用により，左腕頭静脈から上大静脈内の血栓は縮小した。現在，治療開始後

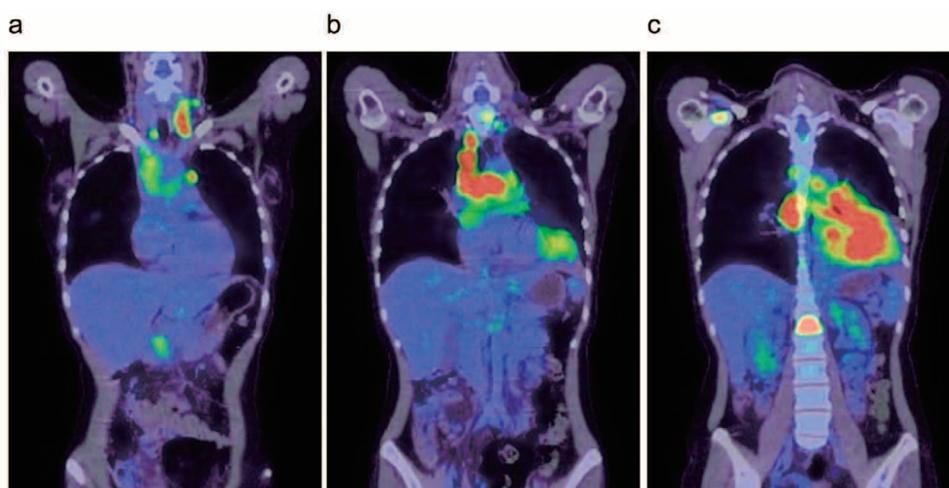


図4 PET-CT：以下の部位に SUVmax 16.23までの FDG 集積を認めた。(a) 左頸部リンパ節, (b) 肺門・縦隔リンパ節, (c) 左下葉腫瘤, 右肩甲骨, 腰椎

表2 胸水検査所見

色調	橙色
混濁	濁
比重	1.023
細胞数	900 / $\mu$ L
総蛋白	3.1 g/dL
糖	130 mg/dL
クロール	104 mEq/L
LDH	342 U/L
CEA	1.1 ng/mL
SCC	217.11 ng/mL
シフラ	160 ng/mL
ADA	9.9 U/L
ヒアルロン酸	9300 ng/mL

12ヵ月が経過しているが、良好な治療効果が持続している。

### 考 察

ALK 肺癌は若年者でより高頻度に認められ、ALK 遺伝子転座「陰性」肺癌と比較し平均値もしくは中央値で10歳ほど若年で発症する<sup>6)</sup>。60歳以下の非小細胞肺癌では17%が ALK 肺癌であるという報告もあり、若年者肺癌では ALK 遺伝子転座陽性率が高いとされている<sup>7)</sup>。本症例のように嗄声や頸部リンパ節腫脹を認める若年者

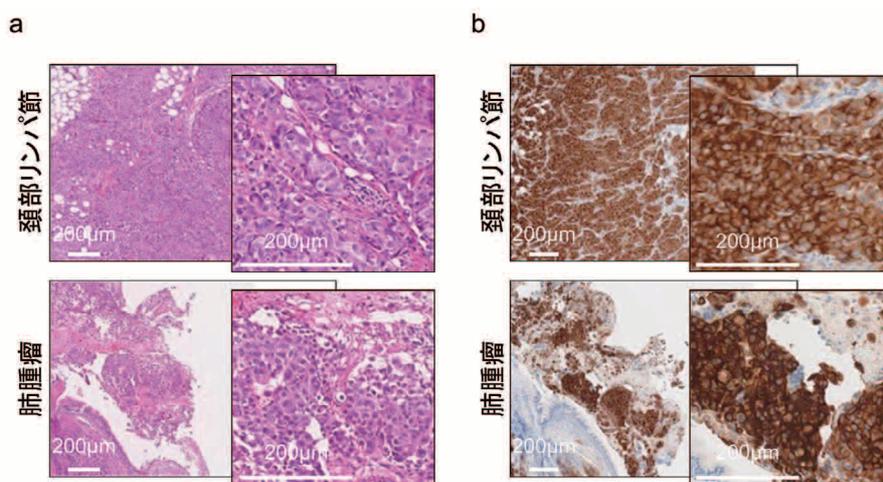


図5 病理組織診：頸部リンパ節生検および経気管支肺生検の組織診。(a) HE 染色, (b) ALK 蛋白の免疫組織化学染色

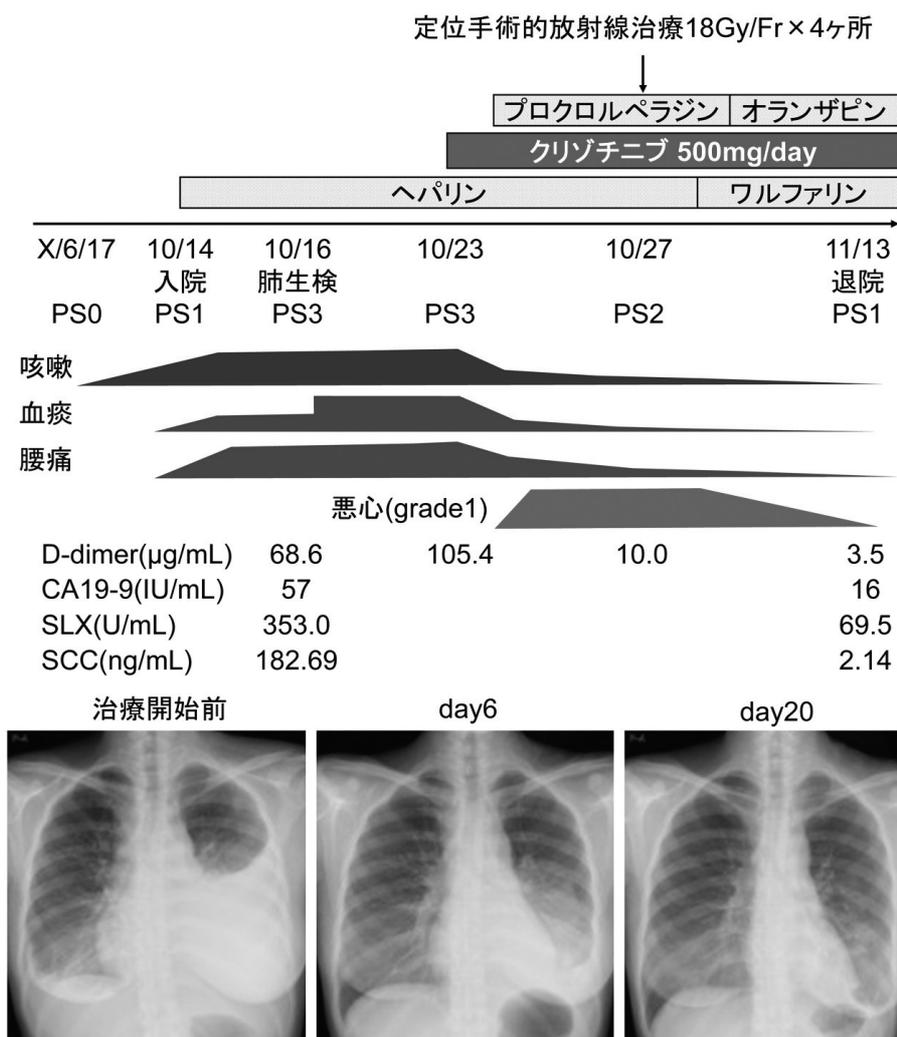


図6 入院後経過図

であっても、悪性疾患を疑う所見を認める場合には、肺癌も念頭に積極的な精査を行う必要があると考えられる。

ALK 肺癌に対するクリゾチニブ単剤治療は、PS 0～2 が大部分を占める第 I/II 相試験において奏効率が 57～61% と良好な成績を示し<sup>4,8)</sup>、クリゾチニブと標準的化学療法を比較した第 III 相試験でもプラチナ製剤併用療法に比して有意な無増悪生存期間の延長を示した<sup>9)</sup>。さらに Shaw らのレトロスペクティブ解析では、ALK 肺癌に対するクリゾチニブ投与によって全生存期間が有意に延長する可能性も示唆されている<sup>10)</sup>。これらの結果を踏まえ、NCCN Clinical Practice Guidelines Version 3.2015 では、年齢・PS にかかわらず遠隔転移を伴う ALK 肺癌に対して 1 次治療からクリゾチニブを投与することが推奨されている<sup>11)</sup>。本邦の肺癌診療ガイドライ

ン<sup>5)</sup>では、PS 0～2 の ALK 遺伝子転座陽性非扁平上皮肺癌に対する 1 次化学療法としてクリゾチニブ単剤投与が推奨 (グレード A) されているが、PS 3～4 の症例に関しては「クリゾチニブ単剤は行うよう勧められるだけの根拠が明確ではない (グレード C2)」と記載されており、PS 不良の ALK 肺癌に対するクリゾチニブの有効性・安全性は確立していない。しかし、PS 不良の ALK 肺癌既治療例に対して救済療法としてクリゾチニブが投与され、奏効が得られた症例が報告されていることから<sup>12-14)</sup>、本症例では PS 3 と全身状態不良であったが患者に綿密なインフォームドコンセントを行った上で、1 次化学療法としてクリゾチニブを選択した。クリゾチニブ投与により速やかな奏効が得られ、PS も 1 に改善した。ALK 肺癌では、PS 不良症例においてもクリゾチニ

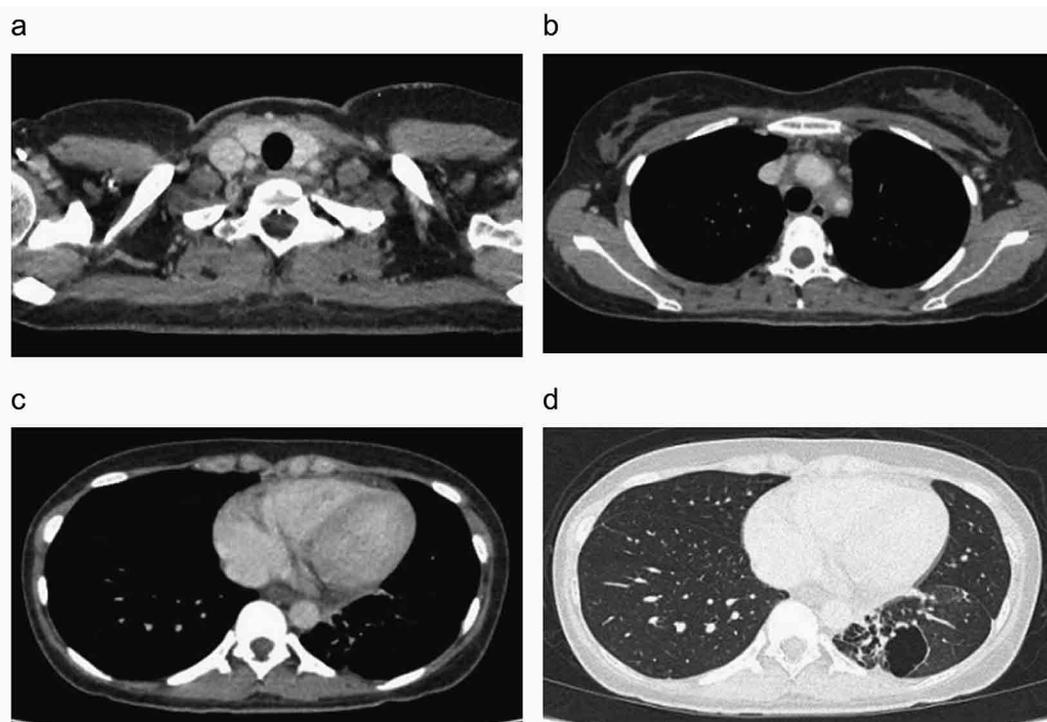


図7 クリゾチニブ開始後78日目の胸部CT：(a, c, d) 鎖骨上窩と縦隔リンパ節，左下葉腫瘍は著明に縮小した。(b) 左腕頭静脈から上大静脈内の血栓は縮小した。

ブが治療選択肢となり得る可能性が示唆された。

PS不良の肺癌症例に対する化学療法としては，その毒性による忍容性の低さから殺細胞性抗癌剤の適応は限定的と考えられており，重篤な有害事象の少ない分子標的治療薬の効果が期待されている。実際に，PS不良で殺細胞性抗癌剤の適応がないEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対してゲフィチニブ単剤の効果を検証した国内第II相試験では，ゲフィチニブによるQOL改善効果を認めるとともに，無増悪生存期間中央値6.5ヵ月，全生存期間中央値17.8ヵ月と良好な治療成績が得られている<sup>15)</sup>。ALK肺癌は非小細胞肺癌全体の4%程度と頻度が少なく，PS不良ALK肺癌のみを対象とした臨床試験の実施は困難と考えられるが，上記臨床試験の結果からPS不良ALK肺癌症例においてもクリゾチニブの有効性が期待できる可能性が示唆される。今後，PS不良の肺癌症例に対する分子標的治療薬の有効性に関して，更なる症例集積が望まれる。

今回われわれは，PS不良にもかかわらずクリゾチニブが奏効した若年者ALK肺癌の1例を経験した。ALK肺癌では，PS不良症例においてもクリゾチニブが治療選択肢の一つとなり得る可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Mano, H.: Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer. *Cancer Sci.*, 99 : 2349-2355, 2008
- 2) Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., *et al.* : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448 : 561-566, 2007
- 3) Toyooka, S., Mitsudomi, T., Soh, J., Aokage, K. : Molecular oncology of lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 59 : 527-537, 2011
- 4) Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., *et al.* : Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 363 : 1693-1703, 2010
- 5) 日本肺癌学会編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2014年版。金原出版，東京，2014
- 6) 大沼仁，井上ゆづる，加藤仁一，関邦彦：18歳のEML4-ALK陽性肺腺癌の1例。 *肺癌*, 54 : 153-157, 2014

- 7) Sakairi, Y., Nakajima, T., Yasufuku, K., Ikebe, D., *et al.*: EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin. Cancer Res.*, 16 : 4938-4945, 2010
- 8) Camidge, D. R., Bang, Y. J., Kwak, E. L., Iafrate, A. J., *et al.*: Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer : updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.*, 10 : 1011-1019, 2012
- 9) Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., *et al.*: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 371 : 2167-2177, 2014
- 10) Shaw, A. T., Yeap, B. Y., Solomon, B. J., Riely, G. J., *et al.*: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement : a retrospective analysis. *Lancet Oncol.*, 12 : 1004-1012, 2011
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2015. [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)
- 12) Ahn, H. K., Jeon, K., Yoo, H., Han, B., *et al.*: Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 8 : 250-253, 2013
- 13) Tamai, K., Nagata, K., Otsuka, K., Nakagawa, A., *et al.*: Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of ALK-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status. *Respir. Investig.*, 51 : 46-48, 2013
- 14) 長又誠, 大熊裕介, 細見幸生, 比島恒和 他: 高齢・PS不良のEML4-ALK融合遺伝子陽性肺癌に対する初回抗がん剤治療として crizotinib 療法が奏効した1例. *肺癌*, 53 : 782-786, 2013
- 15) Inoue, A., Kobayashi, K., Usui, K., Maemondo, M., *et al.*: First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 27 : 1394-1400, 2009

*A case of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with a poor performance status successfully treated with crizotinib*

*Keisuke Kajita<sup>1)</sup>, Seidai Sato<sup>2)</sup>, Yuko Toyoda<sup>2)</sup>, Satoshi Sakaguchi<sup>2)</sup>, Toshifumi Tezuka<sup>2)</sup>, Hisatsugu Goto<sup>2)</sup>, Masaki Hanibuchi<sup>2)</sup>, and Yasuhiko Nishioka<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

## SUMMARY

A 27-year-old female was referred to our hospital for further examination of hoarseness, cough, and hemoptysis. Positron emission tomography-computed tomography revealed FDG accumulation in a huge mass in the left lower lobe, lymph nodes in the hilum, mediastinum and right cervical lesion left scapula and vertebral body. Further examination yielded the diagnosis of primary lung adenocarcinoma (cT2aN3M1b : Stage IV) harboring the anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene. Although her general condition was getting worse due to rapid increase of the pleural effusion, crizotinib promptly diminish the pleural effusion and ameliorated the patient's condition. The adverse events of crizotinib, such as nausea, vomiting and visual disturbance, were generally mild and well tolerable during treatment. These findings suggest that crizotinib is a promising candidate for ALK-positive non-small cell lung cancer patients even with poor performances.

Key words : crizotinib, anaplastic lymphoma kinase, non-small cell lung cancer, performance status

## 症例報告 (第14回若手奨励賞受賞論文)

### 非糖尿病性腎不全で維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した後期高齢者の1例

麻 植 れいか<sup>1,2)</sup>, 山 口 普 史<sup>2)</sup>, 板 東 智 子<sup>2,3)</sup>, 原 田 貴 文<sup>1,4)</sup>, 白 神 敦 久<sup>2)</sup>,  
稲 井 徹<sup>5)</sup>, 小 松 歩<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>徳島県立中央病院医学教育センター

<sup>2)</sup>同 糖尿病・代謝内科

<sup>3)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>4)</sup>徳島県立中央病院循環器内科

<sup>5)</sup>同 泌尿器科

<sup>6)</sup>小松泌尿器科

(平成27年11月2日受付) (平成27年12月4日受理)

症例は75歳男性。73歳から非糖尿病性腎不全で維持透析を施行されていた。意識障害、上肢の痙攣で前医へ搬送され、著明な高血糖を認めたため血液透析施行後に当院へ救急搬送された。来院時、血糖707mg/dl, HbA1c 8.3%, グリコアルブミン (GA) 40.5%, 血清浸透圧323 mOsm/kg, 3-ヒドロキシ酪酸(簡易測定法)は5.8mmol/lと上昇していたため、糖尿病ケトosisと診断しインスリン治療を開始した。グルカゴン負荷試験では、負荷6分後の $\Delta$ CPRは0と内因性インスリン分泌能は著明に低下していた。GAD抗体は陰性であったが、日本人1型糖尿病の疾患感受性のある *HLA DR4* を有していた。診断基準により急性発症1型糖尿病と診断した。インスリン リスプロ毎食直前8単位, グラルギン眠前2単位で入院23日目に転院となった。本症例では6ヵ月ごとにGAを測定していたが、糖尿病新規発症の検出には有用ではなかった。非糖尿病性腎不全による透析患者においても糖尿病の新規発症を早い段階で検出するために透析前の血糖測定を定期的に行う必要があると考えられた。

#### はじめに

慢性腎不全患者、特に血液透析患者では、通常の糖尿

病診療に用いられる検査値のいくつかが有効に利用できない場合がある。血清Cペプチド (S-CPR) はインスリン (IRI) に比べて腎臓での代謝が遅いため血清CRP/IRI比が高くなることが多く、また、HbA1c値は赤血球寿命の短縮(約120日から60日に低下)に加え、貧血や赤血球造血刺激因子製剤の影響により偽低値となり血糖コントロール状態を過小評価する<sup>1,2)</sup>。一方で、日本糖尿病学会から急性発症1型糖尿病の診断基準(2012)<sup>3)</sup>、劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012)<sup>4)</sup>が策定され報告されたが、末期腎不全患者におけるS-CPRやHbA1c値について考慮されていない。また、本邦における全糖尿病患者に占める1型糖尿病の割合は数%と少ない上に、後期高齢者の急性発症1型糖尿病の発症例はさらに少なく、現在のところ利用可能な疫学的データはない<sup>5,6)</sup>。この度、非糖尿病性腎不全に対する維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した後期高齢者の症例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

#### 症 例

【患者】75歳、男性

【主訴】意識障害、痙攣

【既往歴】数十年前から高血圧症で治療中

70歳 胸部大動脈瘤の手術

73歳 非糖尿病性腎不全で血液透析を導入

【家族歴】母，姉が糖尿病

【現病歴】

入院12日前に発熱(インフルエンザ A, Bともに陰性)が出現し，その後，全身倦怠感が出現し食事が減少してきた。入院2日前には見当識障害が出現し歩行困難となった。入院前日に両側上肢の痙攣と意識障害(JCS 20)が出現したため，かかりつけ医に搬送され，定期的維持血液透析を施行された。透析前の採血で血清 Na 値が118 mEq/lと低値，血糖値が1308mg/dlと高値であることが透析中に判明し，傾眠傾向，痙攣が持続していたため，透析後に当院に救急搬送された。

【現 症】

GCS E3V4M6(傾眠傾向)，身長：157.0cm，体重：42.0 kg，BMI：17.0kg/m<sup>2</sup>，体温：37.1℃，心拍数：97回/分，血圧：137/67mmHg，SpO<sub>2</sub>：99% (鼻カヌラ 1L)，瞳孔不同なし 対光反射：+/+ 鈍い，胸部聴診：肺野 清，心雑音なし，腹部：平坦，軟，圧痛なし，両側上肢の痙攣あり (左上肢優位)

【検査所見 (図1，2)】

来院時の血液ガス所見では前医での透析により代償されたせい代謝性アシドーシスは認めなかった。透析前の血清浸透圧は351mOsm/kg，血糖1308mg/dlと著高していたが，透析後も血清浸透圧323mOsm/kgH<sub>2</sub>O 血糖707mg/dlと改善を示すがなお高値であった。HbA1c8.3%，GA40.5%と高値であった。3-ヒドロキシ酪酸(簡易測定法)で5.8mmol/lと上昇し，後日判明した来院時の3-ヒドロキシ酪酸は4650μM/lと著高していたことから糖尿病ケトーシスと診断した。S-CPR1.4ng/mlと保たれていたが，血液透析患者のため内因性インスリン分泌能の指標にならないと考え，入院後9日目にグルカゴン負荷試験を施行した(図2)。空腹時S-CPR1.0ng/mlであったが，負荷6分，10分後のΔCPRは0と全く上昇無く，内因性インスリン分泌能は著明に低下していると考えられた。GAD抗体，IA-2抗体，インスリン自己抗体は陰性であった。前医での1年前，6ヵ月前のGA値は，

【血算】		透析前	透析後
WBC	13400 /μl	CRP	1.3 mg/dl
Neut	86.4 %	T-Bil	0.4 mg/dl
Lymph	8.0 %	AST	16 U/l
RBC	329 × 10 <sup>4</sup> /μl	ALT	12 U/l
Hb	10.5 g/dl	ALP	210 U/l
Hct	28.9 %	LDH	188 U/l
Plt	27.1 × 10 <sup>4</sup> /μl	γ-GTP	27 U/L
		AMY	44 U/L
		BUN	62.8 mg/dl
		Cre	6.62 mg/dl
		Na	122 mEq/l
		K	6.0 mEq/l
		Cl	83 mEq/l
		Ca	8.7 mg/dl
		P	7.0 mg/dl
		浸透圧	351 mOsm/kgH <sub>2</sub> O
		Alb	3.4 g/dl

図1 検査所見 1

本症例は前医で血液透析を施行後に来院している。生化学の透析前とは前医での検査結果で，透析後は当院来院時の検査値である。

【内分泌】

インスリン	2.1 μU/ml	pH	7.360
血清C-ペプチド	1.4 ng/ml	pCO <sub>2</sub>	43.5 mmHg
GAD抗体	0.4 ミマンU/ml	pO <sub>2</sub>	244.9 mmHg
IA-2抗体	0.4 ミマンU/ml	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.0 mmol/l
インスリン自己抗体	—	BE	-1.4 mmol/l
アセ酢酸	2050 μM/l	SaO <sub>2</sub>	99.5 %
3-ヒドロキシ酪酸	4650 μM/l		
総ケトン体	6710 μM/l		
3-ヒドロキシ酪酸(簡易)	5.8 mmol/l		
乳酸	14.5 mg/dl		

【血液ガス分析(O<sub>2</sub> 鼻カニューレ2L/min)】

【尿検査】

蛋白	1+
糖	3+
ケトン体	1+
潜血	1+
細菌	—

【グルカゴン負荷試験】

	0分	6分	10分
血糖値(mg/dl)	71	82	91
C-ペプチド(ng/ml)	1.0	1.0	1.0

図2 検査所見 2

グルカゴン負荷試験は入院9日目に施行した。0分は早朝空腹時にあたり，グルカゴン1mgを静注し，6分後と10分後の血糖値と血清CPR値を測定した。

それぞれ12.8%，15.8%と正常域であった。また，家族の話では5年前の胸部大動脈瘤の手術の際の検査では糖尿病は認めず，2年前の某大学病院腎臓内科で血液透析を導入した際にも糖尿病を認めなかったとのことであった。

糖尿病の臨床症状が急激に起こりケトーシスを発症していること，初診時の血糖値が，1308mg/dlと288mg/dl以上で，かつHbA1c値8.3%と8.7%以下であること，参考所見でGAD抗体が陰性などから，劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012)<sup>4)</sup>から劇症1型糖尿病が疑わ

れたが、発作時の空腹時 S-CPR1.0ng/ml で0.3ng/ml 未満を満たさず、グルカゴン負荷後の S-CPR0.5ng/ml 未満も満たさなかったため、急性発症1型糖尿病の診断基準(2012)<sup>3)</sup>により急性発症1型糖尿病と診断した。本症例は、日本人1型糖尿病に対し疾患感受性ハプロタイプである HLA *DRB1\*04* を有していた<sup>7,8)</sup>。

#### 【入院後経過】

来院時に傾眠傾向、左上肢が優位の両側上肢の強直間代性痙攣は持続していた。緊急頭部 CT では、両側基底核に小さな低吸収域が散見されたが意識障害をきたすような器質的な異常は認めなかったため、血液検査所見などから高血糖高浸透圧症候群、糖尿病ケトアシドーシスと診断し、輸液とインスリン持続注射を開始した。前医での透析後のためか血清 Na, K 値は正常域に保たれ、血清ケトン体は上昇していたが、アシドーシスは補正されていた。入院翌日には、血糖値は200mg/dl 台まで低下し、意識はほぼ清明 (JCS 1) となり、左上肢の痙攣も消失していた。胸部レントゲンで輸液負荷による著明な心拡大や肺野の溢水、胸水は認めず、電解質の大きな異常もなかったため、入院3日目に予定通りの維持血液透析を施行した。入院5日目にインスリン持続注射からインスリン グラルギンに変更し、入院7日目に速効型インスリンのスライディングスケールからインスリン リスプロに変更した。最終的には透析食1600kcal、インスリン リスプロ毎食直前8単位、グラルギン眠前2単位で入院23日目に転院となった。

#### 考 察

日本透析医学会の報告<sup>9)</sup>では、2013年末期の時点で本

邦において慢性透析療法を受けている患者は、314180人(前年度より4173人増)で、透析導入患者の原疾患のなかで糖尿病性腎症は43.8%(前年の割合より0.4ポイント減少)と第一位を維持しており、糖尿病の合併症としての末期腎不全患者は多い。しかし、本邦は欧米に比べて1型糖尿病の発症率は全糖尿病患者の数%程度と少なく、インスリン分泌が極めて低下した2型糖尿病との鑑別が難しいことがあり、透析患者に占める1型糖尿病患者の正確な割合は不明である。1型糖尿病が糖尿病性末期腎不全の原因の2/3を占めるフィンランドでのコホート研究(登録患者20005名)<sup>10)</sup>では、1型糖尿病で末期腎不全にいたる累積発症率は、診断から20年後で2.2%、30年後で7.8%にのぼると報告されており、本邦においても1型糖尿病患者において経年的に血液透析患者が増加すると考えられるが、成人発症1型糖尿病患者においては、利用できるデータはなく血液透析まで進展するのかが不明である。さらに、本例のような慢性糸球体腎炎や他疾患が原因による非糖尿病性慢性腎不全で維持透析中に1型糖尿病が新規発症した本邦報告例はわれわれが検索したなかでは抄録レベルを含めて過去3例しかない<sup>11-13)</sup>(表1)。一般に、無尿の透析患者が高血糖をきたした場合、浸透圧利尿がおこらないため脱水状態になりやすく、さらに維持透析により酸塩基平衡が比較的維持され、また、現在使用可能な透析液のブドウ糖濃度が0~150mg/dlであり、透析開始時に高血糖を認めても血糖値は透析開始後に透析液へ拡散することにより自然に低下するため糖尿病ケトアシドーシス(DKA)や高血糖高浸透圧症候群をきたしにくいとされる。しかし、まれであるが報告例はあり、糖尿病性腎不全が原疾患である維持透析患者にDKAを合併した症例は、1997年から2012年までの間に本邦で14例報告されている<sup>2)</sup>。これ

表1 非糖尿病性慢性腎不全で維持透析療法中に発症した1型糖尿病の本邦報告例

発表年	発表者	年齢	性別	サブタイプ	血糖値 (mg/dl)	HbA1c (%)	血清 CPR (ng/ml)	pH	GAD 抗体
2000年	阿部ら	69歳	女性	インスリン依存型糖尿病	1610	不明	0.3	7.247	-
2008年	原田ら	36歳	男性	緩徐進行	不明	不明	感度以下	不明	+
2012年	藤田ら	62歳	女性	急性発症	382	14.4	7.1	7.340	+
2015年	本症例	75歳	男性	急性発症	1308	8.3	1.4	7.360	-

らの報告例では腎不全のない糖尿病患者にみられるDKAに比べて血糖値が高く（全例600mg/dl以上、平均1336±369mg/dl）、高度の代謝性アシドーシスを合併しているため、日本透析医学会編、血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012<sup>2)</sup>では血液透析開始時の血糖が600mg/dl以上の血糖値を認めるときはDKAの合併を考慮すべきであると提唱している。

一方で、透析導入後に1型だけでなく2型糖尿病を新規に発症する頻度に関する報告はない。アメリカ糖尿病協会では、年齢が45歳以上か、それ未満でも肥満者、運動不足、糖尿病の家族歴など糖尿病発症の危険因子のある場合は定期的に血糖検査を受けるよう勧告している<sup>14)</sup>。前述の血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012<sup>2)</sup>においても透析患者は、非糖尿病患者においても、最低12ヵ月（1年）に1回は、透析前血糖値およびGAを測定することを推奨している。

本症例は、来院時にHbA1c8.3%、GA40.5%と高値であったことや、入院6ヵ月前のGAが15.8%と正常値であったことより、少なくとも1-2ヵ月以上前から糖尿病を急激に発症したことが予想される。一般に、無尿の透析患者が高血糖をきたした場合、透析により頻回にアシドーシスが補正され、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸やアセト酢酸のクリアランスが上昇することや、浸透圧利尿が起こらないため脱水状態になりにくいことから、DKAを発症しにくいといわれている<sup>2,11,15)</sup>。本症例は、発熱などの症状が顕性化したのは入院約12日前からであり、高血糖、ケトン体の増加、電解質異常が維持透析により毎回補正され、臨床症状がマスクされていたと考えられた。

治療については、透析患者でDKAを発症した場合は、補液は制限され、腎での代償が困難であるため、血液透析療法以外での病状の改善は困難と考えられている<sup>11,15)</sup>。

## 結 語

本症例では、HbA1cやGAの値より数ヵ月前から糖尿病を発症していたと考えられるが、維持透析を施行していたため高血糖や酸塩基平衡の修正が繰り返され、意識障害や痙攣を認めるまで糖尿病発症が気付かれなかった。また、本症例では6ヵ月ごとにGAを測定していたが、糖尿病発症の発見には有用ではなかった。そのため、

非糖尿病性腎不全による透析患者でも定期的な透析前の血糖測定を行う必要があると考えられた。

今回われわれは、非糖尿病性腎不全に対する維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した非常にまれな症例を経験したため、文献的考察を加えて報告した。

本症例報告に関して患者から書面にてインフォームドコンセントを得ている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著：改訂第6版 糖尿病専門医研修ガイドブック．診断と治療社，東京，2014
- 2) 一般社団法人 日本透析医学会：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012．透析会誌，46：311-357，2013
- 3) 川崎英二，丸山太郎，今川彰久，栗田卓也 他：急性発症1型糖尿病の診断基準（2012）の策定－1型糖尿病調査研究委員会（劇症および急性発症1型糖尿病分科会）報告－．糖尿病，56：584-589，2013
- 4) 今川彰久，花房俊昭，栗田卓也，池上博司 他：1型糖尿病調査研究委員会報告－劇症1型糖尿病の新しい診断基準（2012）．糖尿病，55：815-820，2012
- 5) 森本彩，田嶋尚子：糖尿病の疫学，医学のあゆみ，糖尿病のすべて（門脇孝 編），医歯薬出版，東京，2015，252：pp.349-354
- 6) 森本潤，山口普史，白神敦久，面家敏宏 他：同時期に1型糖尿病を発症し多腺性自己免疫症候群Ⅲ型と診断し得た後期高齢者の同胞症例．四国医学雑誌，71：87-94，2015
- 7) Kawabata, Y., Ikegami, H., Awata, T., Imagawa, A., *et al.*: Differential association of HLA with three subtypes of type1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. Diabetologia, 52：2513-2521, 2009
- 8) 廣峰義久，池上博司：1型糖尿病遺伝子，医学のあゆみ，糖尿病のすべて（門脇孝 編），医歯薬出版，東京，2015，252：pp.440-444
- 9) 一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会，

- 2013年末の慢性透析患者に関する基礎集計 (Web)  
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 10) Finne, P., Reunanen, A., Stenman, S., Groop, P. H., *et al.*: Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA*, **294**: 1782-1787, 2005
  - 11) 藤田征弘, 石関哉生, 平山智也, 石田真理 他: 非糖尿病性慢性腎不全で維持透析療法中に発症した1型糖尿病の1例. *糖尿病*, **55**: 404-409, 2012
  - 12) 阿部理恵, 三戸部倫大, 高橋元洋, 望月隆弘 他: 高齢で IDDM を発症したと考えられた透析患者の1例. *日腎会誌*, **42**: 567, 2000
  - 13) 原田幸児, 赤井靖宏, 山口通雅, 田中賢治 他: 維持透析の経過中に緩徐進行型インスリン依存型糖尿病 (SPIDDM) を発症した1例. *透析会誌*, **41**: 655, 2008
  - 14) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*, **35**: S11-63, 2012
  - 15) 荒木英雄, 大門正一郎, 松田哲久, 宮崎良一 他: 血液透析患者に合併した糖尿病性ケトアシドーシスの1例. *透析会誌*, **30**: 265-269, 1997

## *A late elderly patient who developed acute-onset type 1 diabetes in the course of maintenance hemodialysis for non-diabetic renal failure*

Reika Oe<sup>1,2)</sup>, Hiroshi Yamaguchi<sup>2)</sup>, Tomoko Bando<sup>2,3)</sup>, Takafumi Harada<sup>1,4)</sup>, Atsuhisa Shirakami<sup>2)</sup>, Toru Inai<sup>5)</sup>, and Ayumu Komatsu<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>The Center for Clinical Education, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Diabetology and Metabolic Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>The Postgraduate Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>4)</sup>Department of Cardiology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

<sup>5)</sup>Department of Urology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

<sup>6)</sup>Komatsu Urology Clinic, Tokushima, Japan

### SUMMARY

We herein presented a case of a 75-year-old man who was referred to our hospital for hyperglycemia in a drowsy state following a convulsive seizure after receiving hemodialysis at another clinic. He had been receiving maintenance hemodialysis for non-diabetic renal failure from the age of 73 years. He was diagnosed with diabetic ketosis because his blood glucose level was 707 mg/dl, HbA1c 8.3%, glycoalbumin 40.5%, serum osmolality 323 mosm/kg, and 3-hydroxybutyric acid 5.8 mmol/l. Continuous intravenous insulin infusion therapy was immediately initiated and was changed to intensive insulin therapy on the 7th day after his admission. He did not have metabolic acidosis or serious dehydration associated with the acute metabolic derangement observed on arrival because fluid corrections for acid-base and electrolyte imbalances in the blood had been achieved by hemodialysis prior to his referral to our hospital.  $\Delta$ CPR at six minutes in the glucagon loading test was hardly affected, indicating that his endogenous insulin secretory capacity was markedly reduced. The GAD antibody was negative. He had the haplotype of HLA DR4, which is considered to reflect disease susceptibility for type 1 diabetes in Japanese individuals. Acute-onset type 1 diabetes mellitus was diagnosed based on the diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012) by the Committee of the Japan Diabetes Society. At the time of his discharge, 8 units of insulin lispro were being administered prior to each meal in addition to 2 units of insulin glargine before sleeping. He was transferred to a local clinic on the 23<sup>rd</sup> day after his admission. Although glycoalbumin had been measured every six months in the present case, it was not useful for detecting new onset diabetes. Therefore, blood glucose measurements before dialysis need to be regularly performed, even in dialysis patients with non-diabetic renal failure, in order to detect the new onset of diabetes at an early stage.

Key words : acute-onset type 1 diabetes mellitus, hemodialysis, late elderly, non-diabetic renal failure, Diabetic ketosis

## 症例報告 (第14回若手奨励賞受賞論文)

### 関節リウマチに対するメトトレキセート治療中に高度の汎血球減少を来し死亡した5例の検討

上村宗範<sup>1)</sup>, 森田 優<sup>1)</sup>, 宇高憲吾<sup>2)</sup>, 関本悦子<sup>2)</sup>, 柴田泰伸<sup>2)</sup>, 重清俊雄<sup>2)</sup>, 尾崎修治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島県立中央病院医学教育センター

<sup>2)</sup>同 血液内科

(平成27年11月16日受付) (平成27年12月7日受理)

メトトレキセート (MTX) は関節リウマチ (RA) 治療におけるアンカードラッグとして位置付けられている。しかし、間質性肺炎や血液毒性などの重篤な副作用を生じる症例が多数報告されている。今回当院で RA に対して MTX 投与中に高度の汎血球減少を来し、死亡した5例について検討を行った。

2010年-2015年の期間中に RA に対し低用量 MTX にて加療中に汎血球減少を来し、当院へ搬送となった症例を対象とした。解析結果は全例高齢女性であった。MTX 投与期間は不明ながらも投与量は全例とも低用量で加療されていた。また全例で腎機能障害を有していた。当院搬送時には著明な汎血球減少に起因する重症感染症を罹患し、DIC を呈していた。直ちに集中治療を開始したが、全例短期間のうちに死亡した。女性、高齢者、腎機能障害を有する例には MTX 投与は致命的となる可能性が示唆され、その使用には十分な注意を要する。

メトトレキセート (MTX) は免疫抑制作用により、関節リウマチ (RA) において骨破壊抑制や QOL および生命予後の改善、心筋梗塞の発症減少などの効果を発揮する疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) であり、その長期に渡る安全性と有効性から RA 治療のアンカードラッグとして最も頻用されている<sup>1)</sup>。その一方で、骨髄抑制や間質性肺炎などの重篤な副作用の報告もなされており、本剤の使用には十分な注意を要する。

今回 RA に対し低用量 MTX 投与中に高度の汎血球減少を来し、入院加療を行うも早期死亡に至った5例を経験し、今後留意すべき合併症と考えられたので報告する。

#### 症 例

患者：93歳・女性

主訴：意識障害

既往歴：狭心症、高血圧

内服薬：メトトレキセート、プレドニゾロン、セレコキシブ、エソメプラゾール、テルミサルタン

現病歴：19XX年頃より RA と診断され、低用量 MTX (6 mg/週) で加療されていた (投与開始時期は不明)。20XX年4月に近医耳鼻科で上咽頭腫瘍を指摘され、当院耳鼻咽喉科で精査中であった。20XX年5月4日より38℃台の発熱が出現し、翌5日朝に当院救急外来を受診。身体所見で咽頭扁桃に白苔附着を認め、扁桃炎の診断にて抗生剤を処方され帰宅となった。しかし、同日夕方より突然顔色不良が出現し、その後意識レベルが低下してきたため当院へ救急搬送となった。

来院時現症：JCS300, 血圧89/45mmHg, 脈拍85/分, 体温：38.7℃ 開口困難あり 呼吸音は両側肺野で coarse crackles を聴取し、呼気減弱あり 腹部平坦・軟 腹部正中～下腹部にかけてびらんを認めた。

来院時検査所見 (Table 1)：著明な汎血球減少と高度炎症反応、重症感染症を示唆する所見を認め、理学所見と合わせて敗血症と診断した。また FDP 高値を認め、敗血症に起因する DIC を呈し、腎機能障害を認めた。動脈血ガス分析では高二酸化炭素血症を認め、呼吸性アシドーシスを呈していた。

臨床経過：高二酸化炭素血症、呼吸性アシドーシスについては上咽頭腫瘍による上気道閉塞が責任病態と考え

Table 1 Laboratory findings on arrival at the hospital

血算		凝固系		尿一般	
WBC (/ $\mu$ l)	300	PT (秒)	13.1	比重	1.018
Neut (%)	64.0	PT-INR	1.15	pH	5
Eo (%)	4.0	APTT (秒)	36.4	蛋白	2+
Baso (%)	0.0	Fib (mg/dl)	337	糖	-
Mono (%)	4.0	AT-III	49.2	ケトン体	-
Lym (%)	28.0	FDP	18.4	潜血	1+
Hb (g/dl)	6.5			ウロビリノゲン	1+
PLT ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	6.9			ビリルビン	-
生化学		動脈血ガス分析		亜硝酸塩	-
AST (IU/l)	116	pH	7.027	白血球反応	-
ALT (IU/l)	33	PCO <sub>2</sub> (Torr)	95.9	赤血球	5~9
ALP (IU/l)	305	PO <sub>2</sub> (Torr)	107.8	白血球	0~1
$\gamma$ -GTP (IU/l)	23	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)	24.6		
BUN (mg/dl)	44.8	BE	-6.4		
Cre (mg/dl)	1.61	AnGap	12.9		
Na (mEq/l)	137.7				
K (mEq/l)	6.07				
CRP (mg/dl)	19.0				
PCT (mg/dl)	1.14				

られ、ネーザルエアウェイを挿入し呼吸補助を開始した。また来院時の血圧も80mmHg台と低値であったため、昇圧剤の投与も開始した。敗血症に対してはMEPM (100mg)を併用し、顆粒球減少に対してはG-CSF製剤の投与ならびにロイコポリンレスキュー (6mg/日)を開始した。その後敗血症性ショックに対してmPSL (100mg)の投与も行ったが全身状態の改善は乏しく呼吸状態の悪化を認め、入院5日目に死亡した。

当科では、2010年1月-2015年6月までの期間にRAに対するMTX投与中に汎血球減少を来し救急搬送となった症例を5例経験したので、その臨床経過について検討した (Table 2)。年齢・性別については、全例高齢・女性であった。RAの治療歴やMTXの投与期間に関する詳細は不明であるが、投与量は全例とも低用量 (4-6mg/週)で加療されていた。

血液データに関し調査し得た範囲では、発症直前の血算は5例とも正常域~軽度低値を認めるのみで、その後比較的短期間で著明な汎血球減少を来していた。また全例で腎機能障害を認めた。来院時には汎血球減少に起因する重症感染症や敗血症を併発しており、DICの状態であった。血液培養ではE.Coliなどが検出されたが、起病因菌は多様であった。直ちに抗菌薬やG-CSF製剤の投与を行ったが救命できず、生存期間中央値2日間 (1-6日間)で全例死亡した。

## 考 察

本邦ではMTX投与開始時の用量として、2mg/週、6mg/週、9mg/週の比較試験が行われ、2mg/週では有効性が低く、6mg/週と9mg/週では有効性に関して明らかな有意差がなく、むしろ用量が多い程肝機能障害などの有害事象が増加傾向であることが報告され、6mg/週で開始することが推奨されている。個々の症例によっては4-8mg/週で開始することが多い<sup>1)</sup>。特に低用量の治療が望まれる患者背景としては①高齢者、②低体重、③腎機能低下例、④肺病変を有する例、⑤アルコール常飲者、⑥NSAIDs複数内服例であり、これらの症例では用量依存性に有害事象 (肝機能障害、消化器症状、口内炎、血液毒性)が増加することが報告されており、より低用量で治療を開始して安全性を確認しながら増減することが推奨されている<sup>1)</sup>。特に腎機能障害を有している場合には、MTXの排泄遅延によってその血中濃度が上昇することにより、副作用が強く発現する可能性が示唆されており、原則禁忌とされている<sup>2)</sup>。今回死亡した5例についても、年齢は中央値81歳 (77歳-93歳)と高齢で、全例で腎機能障害を有しており、用量には注意すべき例と考えられるが、5例ともMTX投与量は中央値4mg/週 (4-6mg/週)と低用量で加療されていた。MTX投与中に急激な経過で汎血球減少を来す症例が報告されているが、文献的には急性発症するパターンと

Table 2 The data of all the case that died of pancytopenia induced by pancytopenia

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	中央値
年齢	89	81	79	93	77	81
性別	女	女	女	女	女	
主訴	嘔吐 呼吸困難	意識障害	下痢, 腹痛	嚥下痛 咽頭痛	腹痛	
白血球数 (×10 <sup>6</sup> /μl)	200	100	200	3600	200	200
Hb 値 (g/dl)	6.2	7.2	10.8	7.9	7.4	7.4
血小板数 (×10 <sup>4</sup> )	1.3	0.3	0.4	12.6	10.2	1.3
葉酸 (ng/ml)			1.3	41.1		
MTX 投与量 (mg)	4	4	6	6	4	4
PSL 投与量 (mg)		2.0		2.5	1.5	2.0
生存期間 (日)	2	1	6	5	1	2
感染症	肺炎 レンサ球菌 大腸菌敗血症	黄色ブドウ球菌 敗血症	尿路感染症 大腸菌敗血症	敗血症 (起因 菌不明)	レンサ球菌敗 血症	

して3通りあるとされている。すなわち, ①使用開始直後の発症, ② MTX 維持療法中の発症, ③誤服用である<sup>3)</sup>。本邦において汎血球減少を来した報告例は37例で, そのうち死亡に至った症例は5例報告されている。これらを解析したところ, 性差は女性4例, 男性1例, 年齢中央値は61歳 (54-75歳), MTX 投与期間は中央値16週 (3-200週), 血清 Cre 値は0.9mg/dl (0.5-3.4mg/dl) という結果であり, 死因は出血または感染症による死亡であった<sup>3)</sup>。これらの結果では本症は女性に圧倒的に多く認められるが, 疫学的に RA は女性に3~4倍好発し, また平均寿命は女性の方が長いことから高齢の RA 症例自体が女性に多い傾向にあると推測されるため, 本症の性差に関しては不明である。死亡例の血清 Cre 値に関し, 中央値は1.0mg/dl未満であるが上昇例も認めており, 一方死亡に至らなかった32例では血清 Cre 値<1.0 mg/dlである症例においても汎血球減少を認めている。年齢や性別を加味した eGFR 値は算出されておらず, Cre 値のみで腎機能の評価は困難であるが, 潜在的な腎機能障害が MTX 代謝に影響し, 汎血球減少を来した可能性も考えられる。さらに, 顕在的・潜在的な腎機能障害を有している場合には, 感染症が加わることによって MTX の作用が増強し, 汎血球減少に至る可能性についても言及されている<sup>3)</sup>。当科の症例に関しても, まず背景として高齢であり, さらに腎機能障害という最も重要と考えられる危険因子を有していた。このような症例では MTX の血中濃度が上昇しやすい傾向にあり, そこへ何らかの感染症が加わることによって MTX の作用がさ

らに増強され, 汎血球減少を来し死亡に至ったという病態が推測される。

今回の症例で教訓とすべきことは, ガイドライン上で規定されている危険因子 (腎機能障害, 高齢, 葉酸欠乏, 多数薬剤使用, 低アルブミン血症) を有する RA 患者においては, MTX の使用は高度な危険性を伴うことである。特に高齢かつ腎機能障害を有している症例ではその危険性が格段に高まると考えられる。しかしながら, 実際の臨床においては MTX の使用が必須である場合も考えられ, そのような場合においてはごく少量の MTX の使用に留めながら厳密な血液学的モニタリングを行う必要がある。また汎血球減少の発症は急激であり, 予兆を注意深く観察することが重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会: 関節リウマチ治療におけるメトトレキセート (MTX) 診療ガイドライン. 第1版, 2010
- 2) 榎林弘之郎, 辻博子, 大橋誠治, 土井俊夫 他: 慢性関節リウマチに対して methotrexate 低用量パルス療法を施行し, 汎血球減少症となった維持透析患者の2例. 透析会誌, 31(9): 1285-1290, 1998
- 3) 安田正之, 末永康夫, 木原亨, 赤峯康夫: 慢性関節リウマチ患者におけるメトトレキセートによる骨髄障害 - 国内外の報告の総覧 -. IRYO, 55(7): 311-321, 2007

*The clinical features of 5 cases that died of severe pancytopenia under treatment with low-dose MTX for rheumatoid arthritis*

*Munenori Uemura<sup>1)</sup>, Yutaka Morita<sup>1)</sup>, Kengo Udaka<sup>2)</sup>, Etsuko Sekimoto<sup>2)</sup>, Hironobu Shibata<sup>2)</sup>, Toshio Shigekiyo<sup>2)</sup>, and Shuji Ozaki<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Center of Medical Education, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Hematology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

## SUMMARY

**Background** : Methotrexate (MTX) is placed as an anchor drug of treatment for rheumatoid arthritis (RA). However, many cases suffered from side effects of MTX such as interstitial pneumonia and hematological toxicity. We investigated 5 cases that died of severe pancytopenia under treatment with low-dose MTX for RA.

**Methods** : We reviewed the clinical features of 5 cases that developed severe pancytopenia and were transferred to Tokushima Prefectural Central Hospital under treatment with low-dose MTX for RA from 2011-2015.

**Results** : All the cases were women, and were under treatment with low-dose MTX. The periods of medication of MTX were not clear. All the cases had renal insufficiency, and had a severe infection induced by pancytopenia and some cases developed disseminated intravascular coagulation (DIC). At once we started intensive care, but all patients died in a short term.

**Conclusions** : Women, the elderly, and renal insufficiency can be risk factors of severe pancytopenia induced by MTX even if low dosage. We should carefully treat these patients with MTX.

Key words : pancytopenia, low-dose MTX, the elderly, renal insufficiency

## 学会記事

### 第35回徳島医学会賞及び第14回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第35回徳島医学会賞は次の3名の方々の受賞が決定し、第14回若手奨励賞は次の3名の方々に決定いたしました。受賞者の方々には第252回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号に掲載しております。

#### 徳島医学会賞 (大学関係者)



氏名：山田真一郎  
生年月日：昭和59年2月22日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島大学消化器移植外科

研究内容：肝細胞癌症例における NEK2発現の意義に関する検討

受賞にあたり：

このたびは徳島医学会賞に選考していただき誠にありがとうございました。選考委員の先生方ならびに関係者の皆様に深く感謝申し上げます。肝細胞癌（HCC）は、われわれ消化器外科医が扱う疾患の中でも大きな割合を占めていますが、手術による根治ができたとしても、背景にB型あるいはC型肝炎が存在することが多く、高頻度に再発をきたす予後不良な疾患です。化学療法に

も抵抗性であることが多く、新規治療法開発のためにもHCCの分子生物学的特性の解明は喫緊の課題です。今回着目しましたNEK2という分子は、染色体の分配に際し重要であることが知られていましたが、近年種々の固形癌で悪性度上昇に関与することが報告されています。しかしながら、HCCにおけるNEK2発現の意義については明らかにされていないため、われわれはこれを解明することを目的としました。今回の結果からは、NEK2は非癌部に比べ癌部で高発現していること、さらに癌部のNEK2 mRNA高発現症例は脈管侵襲が高頻度で、腫瘍マーカーが高く、無再発生存率が有意に不良であることが分かりました。さらに、*in vitro*で肝癌細胞のsphereを作成すると、通常の癌細胞に比してNEK2や下流のABCトランスポーター、癌肝細胞マーカーの発現が有意に上昇することを見出し、NEK2発現が薬剤耐性やstemnessに関与する可能性が考えられました。今後は、*in vivo*での実験をはじめ、悪性度上昇に関わる詳細な機序につき解明できればと考えています。最後に、私のような若手にもチャンスをごさりました島田先生をはじめ、御指導賜りました先生方にもこの場を借りて深謝いたします。



氏名：森本佳奈  
生年月日：昭和63年8月11日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島大学病院血液・内分泌代謝内科

研究内容：2型糖尿病患者における血糖指標と減塩がもたらす血圧低下との関連

受賞にあたり：

この度は第35回徳島医学会賞に選考して頂き、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方、ならびに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

皆様もご存知の通り、わが徳島県は糖尿病患者が非常に多く、当科では血糖管理および糖尿病教育を目的とした教育入院を行っております。糖尿病患者における血糖管理は心腎合併症の発症および進展予防において非常に重要であることが知られており、高血圧治療ガイドラインでは130/80mmHg未満を管理目標値としております。しかしながら、実際には管理目標を達成できていない患者が多くみられます。

今回の研究では食事の減塩がもたらす降圧効果について検討し、いかなる血糖管理状態の2型糖尿病患者においても、減塩による一定の降圧効果が期待できることが示されました。実際、私も日々の臨床で減塩食によって大きく血圧が低下し、浮腫の改善や減量も得られた症例を多々経験し、減塩効果の偉大さを実感しております。減塩療法の継続は患者さんの努力を必要としますが、今回の研究結果が意欲付けの一助となれば嬉しく思います。

今後、入院中の体重変化量や入院時尿中Na排泄量との相関も検討し、さらに症例数を積み重ね、糖尿病患者の血圧管理における有用な知見が得られるよう研究を継続したいと考えております。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えてくださり、また、丁寧なご指導を賜りました粟飯原賢一先生はじめ諸先生方に心より御礼申し上げます。

#### (医師会関係者)



氏名：西谷真明<sup>にしたにまさあき</sup>  
生年月日：昭和40年5月4日  
出身大学：徳島大学  
所属：社会医療法人川島会  
川島病院

研究内容：当院における光選択的前立腺蒸散術(PVP)の臨床的検討

受賞にあたり：

この度は第35回徳島医学会賞に選考頂きまして誠にありがとうございます。選考委員の先生方ならびに関係各位の皆様へ心より感謝申し上げます。

前立腺肥大症の本邦における有病率は、2011年前立腺肥大症ガイドラインで、60歳代で6%、70歳代で12%とされており、人口の高齢化に伴って患者数は、今後、大きく増加していくものと考えられます。従って、手術療法の評価につきましては、排尿障害の改善における有効性や安全性だけではなく、今後は医療経済的な面からの薬物療法との比較検討も重要になってくると思われます。

今回、当院における光選択的前立腺蒸散術(PVP)の臨床的検討を報告させて頂きました。症例数が少なく、また、短期の成績ですが、これまでの報告通り、PVPは低侵襲で有効な手術療法であると考えられました。実際に手術を行ってみて、TURPと比較してPVPは、かなり患者さんにやさしい治療であるという印象を持って

おります。やさしい治療とは具体的に、出血が少なく、術後のバルンカテーテル牽引による圧迫止血や持続膀胱洗浄が不要、もしくは最小限ですみ、バルンカテーテルの留置期間が短いことなどがあげられます。これらは、患者さんにやさしいだけではなく、実は、医療スタッフに対してもやさしいということであり、医療を提供する側にも大きなメリットとなっています。

PVPは低侵襲であるため、高齢で全身状態があまりよくない患者さんにより適応があるとされる一方、最近、比較的若く性活動を有する患者さんにおいて、他の手術療法と比較して射精障害が少ないということが注目されています。また、持続性の尿失禁の発生がPVPではほぼみられないことも、活発に社会生活を送られている患者さんには大きなメリットと考えられます。ただし、PVPは歴史が浅いため、長期的な再発率や合併症については明らかではなく、長期成績については今後詳細な検討が必要です。

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてくださり、ご指導を賜りました名古屋セントラル病院の黒松功先生ならびに川島病院の皆様へ深く御礼申し上げます。

#### 若手奨励賞



氏名：梶田敬介<sup>かじなけいすけ</sup>  
生年月日：昭和61年4月3日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島大学卒後臨床研修センター

研究内容：Performance Status不良ALK融合遺伝子陽性の若年肺腺癌に対しクリゾチニブが奏効した1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第14回若手奨励賞に選考いただき誠に有難うございます。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

私は医学部学生時にM.D.-Ph.D.コース(医学科4年次を終えた時点で大学院博士課程に進学し、医学博士を取得後再入学し医学部を卒業するコース)へ進学しており、本年度から母校である徳島大学病院で研修させて頂いております。呼吸器・膠原病内科で研修中に徳島医学会で発表する機会を頂き、先生方の熱心なご指導

のお陰でこのような賞を頂くことができました。

肺癌は欧米および日本で癌死数の第1位を占める予後不良の疾患であり、日本だけでも年間6万人以上、また米国でも年間16万人ほどの患者が肺癌によって亡くなっています。肺癌は早期に発見することが困難なため、根治が期待できる外科手術が行える症例は極めてまれです。また旧来の抗癌薬による化学療法では延命効果が少なく、病因に基づいた新しい肺癌の治療法開発が待たれています。近年、肺がんの一部の症例に上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 遺伝子の活性化型変異が生じていることが報告され、しかも EGFR 異常を有する症例の一部に対して EGFR のチロシンキナーゼ活性阻害剤が有効なことが明らかになりました。また2007年には肺腺癌臨床検体から新しい融合型癌遺伝子 EML4-ALK が発見され、翌年には ALK 特異的阻害薬による初めての臨床試験が開始され、その驚くべき治療効果が公表されました。

しかし ALK 肺癌は非小細胞肺癌全体の4%程度と希少であり、Performance Status 不良の症例に関しては有効性・安全性に関するデータは乏しく、ALK 阻害剤による治療は現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確ではないとされています。今回は PS 不良 ALK 融合遺伝子陽性の若年肺腺癌に対し ALK 阻害剤クリゾチニブが奏効した1例を経験したので発表させていただきました。

今回の症例では、ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌に対するクリゾチニブの劇的な効果を体験し医学における基礎研究の重要性を再認識すると共に、副作用マネジメントの為毎日患者の訴えに耳を傾け聴診器を当てると、医師として基本的な姿勢を学ぶことができました。この経験を今後の診療にも生かし、真摯に精進していきたいと思えます。

最後になりましたが、研修中にこのような貴重な機会を頂き、またお忙しい中非常に綿密なご指導を賜りました徳島大学呼吸器・膠原病内科の西岡安彦教授、佐藤正大先生、埴淵昌毅先生、後東久嗣先生、豊田優子先生、ならびに河野先生、荻野先生をはじめとする医局員の先生方、スタッフの皆様方にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。



氏名：<sup>うえむらむねのり</sup>上村宗範  
生年月日：平成2年2月2日生  
出身大学：近畿大学医学部医学科  
所属：徳島県立中央病院医学教育センター

研究内容：『関節リウマチに対する MTX 治療中に高度の汎血球減少を来し死亡した5例の検討』

受賞にあたり：

この度は第14回徳島医学会若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考してくださいました先生方ならびに関係各位の皆様には厚く御礼申し上げます。

皆様もご存じの通り、本邦の関節リウマチ (RA) 治療において、メトトレキサート (MTX) は優れた骨破壊抑制効果を有し、生命予後や QOL の改善などの効果が期待されていて、その有効性からリウマチ治療のアンカードラッグに位置付けられている薬剤です。しかし一方で骨髄抑制や間質性肺炎など MTX に起因するとされる重篤な副作用を生じた症例も報告されています。今回 RA に対して低用量 MTX 加療中に高度の汎血球減少をきたし、当院搬送後に死亡に至った5例について検討を行いました。当院の症例データや過去の症例報告などの解析を行ったところ、女性、高齢者、腎機能障害を有している症例で特に本症を発症しやすいというデータが得られました。本症の病態生理として性差による発症機序に関しては明らかではありませんが、高齢者では顕在的 (場合によっては潜在的) な腎機能障害を有している例が多く、腎機能障害こそが本症を惹起する最も重要な危険因子と考えられます。腎機能障害によって MTX の代謝が効率的に行われず、体内に蓄積されやすくなります。その結果 MTX の血中濃度が上昇し、MTX の中毒域に達することによって高度な汎血球減少をきたすと推察されます。来院後直ちに集中治療を開始しましたが、治療の甲斐なく死亡という転帰を辿ってしまったことは無念であるばかりです。

MTX は本来、その葉酸代謝阻害、DNA 合成阻害作用によって癌細胞の増殖を抑制する抗癌剤に位置付けられる薬剤です。しかしある欧米の報告例などではその意識が希薄で、厳格な血液学的モニタリングが行われないうまま RA の症状緩和目的のためだけに増量を行い、その結果重篤な副作用を生じさせてしまったという例が少な

からず存在します。その意味で今回の研究は、われわれ医療者に対する教訓的な、メッセージ性の強い結果であったと感じています。MTXの使用は十分に注意すべきものであることを肝に銘じなければならぬと痛感させられました。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えて下さり、ご指導を賜りました徳島県立中央病院血液内科・尾崎修治先生、重清俊雄先生、柴田泰伸先生、関本悦子先生、宇高憲吾先生、医学教育センターの諸先生方に、心より深く感謝申し上げます。



氏名：麻植<sup>おえ</sup>れいか  
 生年月日：昭和63年6月6日  
 出身大学：島根大学医学部医学科  
 所属：徳島県立中央病院医学教育センター

研究内容：非糖尿病性腎不全で維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した後期高齢者の1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第14回若手奨励賞に選考して頂き、誠にありがとうございます。選考して下さった先生方

ならびに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

糖尿病はわが国において国民病ともいえる common disease ですが、そのなかでも人口10万人あたりの糖尿病による死亡率を都道府県別にみると、わが徳島県は17.6人と全国平均の11.0人を大きく上回り、6年連続で最下位という不名誉な結果を持っています。そのため今回糖尿病に関する症例を報告することで、僭越ながら少しでも糖尿病治療の進歩に繋がればという思いもあり、発表に携わせて頂きました。

今回われわれは、非糖尿病性腎不全に対する維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した一例を経験しましたが、同様の症例報告は3例と非常にまれです。そのため、現在の糖尿病診断基準では慢性腎不全患者におけるHbA1cなどの数値の記載がなく診断に苦慮しました。症例報告を少しずつ積み重ねることで、今後は慢性腎不全患者における糖尿病診断基準が確立されることが望まれます。また、透析患者の糖尿病発症は気づかれにくく診断や治療が遅れる原因となっています。こちらデータも蓄積し、透析前の血糖測定など早期発見につながる有効な手段が確立されることが望まれます。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えて下さり、御指導を賜りました徳島県立中央病院糖尿病・代謝内科の山口普史先生、白神敦久先生、医学教育センターの先生方に心より深く御礼申し上げます。

## 学会記事

第251回徳島医学会学術集会（平成27年度夏期）

平成27年8月2日（日）：於 大塚講堂

### 教授就任記念講演 1

メタボリックシンドローム関連肝疾患モデル動物の開発と応用

～ヒト病態解析への疾患病理学的アプローチ～

常山 幸一（徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野）

わが国の肝疾患は肝炎ウイルスに起因するものが7割以上を占めているが、今後はメタボリックシンドローム（MetS）の肝表現型である非アルコール性脂肪性肝障害（NAFLD）や、その重篤型である非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が急増することが確実視され、その対策が急務となっている。

NASHの発症メカニズムの詳細な解析や有効な治療法の開発には、ヒトに近い経過で発症進展する疾患モデル動物が必須である。われわれは新しいMetS-NASHモデル動物の開発に取り組み、自然発症モデル（TSODマウス）や誘導型モデル（DIAR-MSGマウス等）など、いくつかのモデル動物を確立した。これらの動物は肥満を契機に2型糖尿病や高脂血症を発症し、5ヵ月齢でNASHを、10ヵ月以降、高率に肝細胞癌を発症する。各臓器の病理学的特徴もヒトとよく相関し、MetSの発症進展メカニズムや発がんへの関与を病理形態学的に解析しうる有用なモデル動物と期待される。

動物モデルの結果をヒト疾患の理解につなげるには、さまざまな角度からの慎重な検証と、臓器連関を念頭に置くダイナミックな視点が必要であり、全身臓器を対象とする病理形態学的アプローチは有用な解析手段の1つである。われわれは高齢NASHモデル動物の病理学的観察から、自己免疫性肝障害の合併という予期せぬ所見を見出し、ヒトNASH症例での再検証によってNASH with autoimmune featureとの新しい概念を提唱するに至った。形態を切り口として疾患を全体から捉える研究手法は、病理解剖を礎とする病理診断学に通ずるものであり、疾患の理解を実体の伴ったものにするこ

とができる。療人教育にも力を発揮できると考えられる。病理は研究や診断、教育のプラットフォームであると同時に、研究者相互や臨床医、学生を結ぶハブとしての役割も担うことができる。

本講演では、モデル動物を用いたヒト病態解析への疾患病理学的アプローチについて、現在取り組んでいる新しい形態学的評価の試み（頻回肝生検、イメージング質量分析など）と合わせて紹介する。同時に、疾患病理学分野が目指している、これからの徳島の病理像についても述べたいと思う。

### 教授就任記念講演 2

周術期のプレコンディショニングの最前線

田中 克哉（徳島大学大学院医歯薬学研究部麻酔・疼痛治療医学分野）

心筋虚血再灌流傷害の前に短時間の虚血再灌流を加えると心筋梗塞サイズが減少し、この現象を虚血によるプレコンディショニング（IPC）と呼ぶ。これまでIPCの作用機序、吸入麻酔薬やオピオイドなど薬物によるIPC様作用の発見とその作用機序解明のための基礎研究が行われてきた。近年、さまざまな臨床試験がこれらの心筋保護効果の有効性を調査している。今回は 1）IPCとは 2）吸入麻酔薬によるプレコンディショニング（APC）、3）オピオイドによるプレコンディショニング、4）リモートプレコンディショニング（RIPC）についての最近の話題を臨床試験の結果を中心に講演する。

1 IPC：そもそもIPCとはどのような現象であるか解説し、その作用機序の一端についてふれる。

2 APC：APCの作用機序について私たちの基礎研究の結果も含めて紹介し、これまで報告されている臨床研究の結果について紹介する。現在、数多くの臨床試験が行われているが有用性は一致していない。吸入麻酔薬は静脈麻酔薬に対して有用であると結論したメタ分析もあれば、そうではないと結論したメタ分析もある。

3 オピオイド：心臓手術で麻酔は必ず使用するので臨床試験は少ない。しかし、レミフェンタニルの短時間高濃度投与で保護効果を発揮する可能性がある。

4 RIPC：現在最も注目されているPCで、四肢に短時間の虚血再灌流を施すと心筋保護が得られるという現象である。これは、非侵襲的で低コストなので注目され

ている。人工心肺を用いたCABGでRIPCはトロポニン値、1年後死亡率、主要有害脳心血管イベントをそれぞれ有意に減少したとの報告がある(Lancet2013;382:597-604)。一方で23の試験、n=2200を対象としたメタ分析(Int J Cardiol2014;176:20-31)では、RIPCは死亡や有害事象などの発生に差を認めなかった。

### 教授就任記念講演 3

学校保健における教育活動としての一次予防のあり方  
～喫煙防止教育の実践を通して～

奥田紀久子(徳島大学大学院医歯薬学研究部保健  
科学部門看護学系学校保健学分野)

学校保健は保健管理と保健教育によって構成され、その目的は、「集団教育としての学校教育活動に必要な健康や安全への配慮を行う」と同時に、「自己や他者の健康の保持増進を図ることができるような能力を育成する」ための教育活動である。増山は教育における指導概念を「価値をめぐる闘い」ととらえた。保健教育は子どもの生活それ自体が学習内容となるために、学習過程において価値と価値とのせめぎ合いが生じる。学校で学ぶ知識は普遍的であり、しかし子どもは一人ひとりが価値観の異なる家庭の中で生活を営んでいる。つまり、喫煙する父を持つ子どもが、喫煙は健康を損なうという知識を知った時、異なる価値の間で子どもには葛藤が生じることになる。今回、「価値をめぐる闘い」を仕掛け、子どもが「意義のある人生を送れる」ために取り組んでいる喫煙防止教育の実践とその成果を通して、学校保健における教育活動としての一次予防について俯瞰する。

わが国の成人の習慣的喫煙率はここ10年間減少傾向にあり、現在は20%前後で推移している。また、平成22年度の未成年者の習慣的喫煙経験割合は中学生男子が0.7%、高校生男子が3.5%で、平成12年をピークに減少傾向にある(厚生労働省循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業より)。一方、文部科学省の学習指導要領には、小学生で「喫煙が健康を損なう原因となること」、加えて中学生には「個人の心理状態や人間関係、社会環境が影響すること」等が明記され、喫煙防止教育は保健領域の学習内容として位置付けられている。

平成22年度に徳島県医師会が県内の全小・中・高等学校・支援学校を対象として行った調査では、352校中、

95.2%にあたる278校が何らかの形態で喫煙防止教育を実施していた。高校1年生は100%であった。そのうち、A高等学校での教育活動の成果として明らかになったのは家族への波及効果であった。価値のせめぎ合いの中で、生徒は親を巻き込むことで、学習した内容、つまり普遍的な知識の習得を自分自身の生活の中に取り込み、家族と共に価値を再構成することに成功していた。

今後の学校保健活動の推進にあたり、その原点に立ち返ることが、効果的な一次予防につながり、教育活動の直接的な対象としての児童生徒だけではなく、その家族の健康をめぐる価値と生活を変容させることができる可能性が示唆された。

### 公開シンポジウム

これからの遺伝診療を考える

座長 安友 康二(徳島大学大学院医歯薬学研究部生体防御医学分野)

菅原 稔(徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野)

#### 1. 遺伝診療の基本知識、現状とこれからの展望

井本 逸勢(徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野)

病気の原因には、大きく分けて環境要因と遺伝要因の2つがある。近年の遺伝医学の急速な進歩により、多くの病気に関係する遺伝要因が明らかにされている。その成果は、解析方法の技術的な進歩も手伝って、臨床の場面で用いられるようになり、遺伝子診断や遺伝子治療などの形で実施されている。最近の、母体血を用いた胎児染色体検査(NIPT、いわゆる「新型出生前診断」)の開始や米国の有名女優による遺伝性乳癌に対する予防的乳房・卵巣切除のニュースは、このような遺伝医療が身近なものとして興味を引いた例である。

従来、遺伝病といわれるものは、まれで特別な人や家系だけに関係したものであり、健康な人には関係ないという印象が強かったのだ。しかし、前述のようなニュースや「遺伝子で自分の体質や未来がわかります」といった市販の遺伝子検査の登場により、誰もが遺伝や遺伝子の影響を受け得ることを意識させられるようになっている。実際、遺伝病は、全ての人がかかりうる決して他人

ごとではない病気であり、遺伝や遺伝医学に関する誤解や偏見のない理解が、社会を構成するすべての人に求められている。正しく理解するための知識を得られる学校教育の拡充はもちろん、遺伝子によって保険の加入や就職などの場で差別が起こらない法整備も必要となる。

一方医学・医療の側も、遺伝医学研究の成果を正しく医療の場に活用できる体制が求められている。医療の本質を考えれば、一つの原因遺伝子のみでおこるような病気であっても、原因がわからなかった時代から診療や治療を行い克服できたものは多く、遺伝子を調べて原因を特定したり診断をすることのみが遺伝医療ではないことは明らかである。原因や病気ではなく人を患る、という医療の本質は、遺伝診療の中でも変わらない本質である。このためには、病気の原因となる遺伝因子や医療の最新の情報を持ちながら、同じ病気を罹っているもそれぞれの人やその家族によって異なる状況を考慮した診療を行うことのできる専門の遺伝医療の提供は欠かせない。病気と遺伝について不安や悩みを持つ場合や遺伝子診断を考える場合、罹患者やその家族・血縁者はもちろん各診療科の医師に対して最新の情報提供や適切な助言を行うこのような部門は、全国の大学病院や医療センター・がんセンターに整備されてきたが、きめ細かい対応に必要な遺伝医療の場に必要専門スタッフの配置はほとんどが行われていないのが実情である。扱う病気の多様性と心理的・社会的なケアなど多面的な対応が必要となる場合が多いことから、今後は、専任の臨床遺伝専門医に加えて、非医師の認定遺伝カウンセラー、遺伝看護師、助産師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなどのチーム医療が行える専門部門としてさらに整備される必要がある。

これらについて日本での状況と徳島大学での取り組みについて、今後の展望を含めて概説する。

## 2. 小児神経疾患と遺伝子

東田 好広（徳島大学大学院医歯薬学研究部小児科学分野）

【はじめに】小児の神経疾患においては周産期障害や後天的な外傷、疾病などによるものだけではなく、明らかな器質的原因が指摘できないにもかかわらず発達遅滞や痙攣等の症状を示す症例も多い。そのような先天的な要因を示す場合の多くでは何らかの遺伝子異常が関係していると考えられるが、各種検査によってもなかなか確定

診断に至らないというケースもまれではない。今回は自験例を交えながら、これまで当科神経外来で遺伝子異常による疾患を診断するに至った際の流れについて検討してみたい。【遺伝子診断の意義】遺伝子異常が特定された場合でも治療につながるケースは実際のところ多くはないが、生命予後や合併症の予測には役立つ可能性がある。また、同胞の発症リスクを見積もる上での重要な情報となりうる。しかしその一方で告知を受けた家族の心理的ストレスに対して最大限の配慮が必要であり、検査の施行に当たっては十分な説明と同意が求められる。

【検査方法】①染色体 G-band 検査：発達遅滞を認め、後天的な要因を特定できない場合はいずれも遺伝子異常症の可能性が否定できないが、特に明らかな外表奇形を伴う場合は染色体レベルでの異常の可能性が高く、家族の了承が得られればまずは染色体 G-band 検査を行う。G-band 検査は染色体の形態を手掛かりに判定するため比較的大きな欠失、重複しか検出できないが、全染色体を網羅できるのでスクリーニングとして有用であり、第一選択と考えられる。②FISH 法：G-band 検査に比べて検出感度ははるかに高いが、あらかじめ決まった疾患に特異的な領域の DNA プローブを用いる関係上、ある程度症状から疾患を予測したうえで検査を出すことになり、手掛かりの少ない症例に対する検査としては効率が悪い。Angelman 症候群、Prader-Willi 症候群、Sotos 症候群、Williams 症候群などの各種疾患が商業ベースで検査可能だが、数は決して多くない上に、遺伝子の数的異常を伴わないタイプでは検出できない欠点がある。③アレイ CGH：近年急速に普及しつつあり、染色体全体に対して遺伝子の微小な数的異常を検出できる利点があるが、現状では保険適応にないため、研究施設に依頼するか自費になる。しかし今後遺伝子異常のスクリーニングにおいて主要な検査となっていくのではないかと思われる。④疾患特異的遺伝子異常の検出（シーケンスなど）：一部の先天奇形症候群や難治てんかん症候群においては原因遺伝子が判明しており、症状から疑いが強ければ研究施設に検査依頼をすることができる場合がある。【まとめ】近年、解析技術の目覚ましい進歩によりさまざまな遺伝子異常による疾患が判明しているが、検査法の多様化により診断までの手順はむしろ複雑化している部分もある。適切な診療のために臨床医として常に知識をアップデートしていく必要性のあることを痛感している。

### 3. 遺伝性乳がんについて

丹黒 章, 田所由紀子, 武知 浩和, 鳥羽 博明,  
中川美砂子, 森本 雅美 (徳島大学病院食道乳腺甲状腺外科)

橋本 一郎, 安倍 吉郎 (同 形成外科)

井本 逸勢 (同 遺伝相談室)

現在, 世界で年間100万人以上が乳がんとして診断され、40万人以上が乳がんで亡くなっています。乳がんは女性のがんの23%を占め、女性がかかるがんではトップです。乳がんは性質(たち)がいいといわれますが34-44歳までの死亡原因の第一位です。日本でも乳がんは徐々に増加しており、年間7万人が診断され、1万5千人が乳がんで亡くなっています。日本人の乳がんの特徴は40歳代に罹患のピークがあり働き盛り、子育て真っ最中の女性がかかるがんであることで、乳がん死亡年齢も他のがんに比べて若く、50歳台にピークがあります。

乳がんは女性ホルモン(エストロゲン)によって発育し、初潮年齢の低下と閉経の高齢化、すなわち女性ホルモンの暴露期間が長いことや、閉経女性のホルモンに影響する肥満やホルモン補充療法も発症に関与しています。もう一つの重要なリスク因子として遺伝性乳がんがあり、遺伝性乳がんにはゆっくり発育するホルモン感受性のものが少なく、成長が早く若年発症することも相まって性質(たち)が悪いことがわかっていますが、日本ではそれほど多くないと信じられ、あまり関心を持たれていませんでした。

母親と叔母が乳がんを発症した女優アンジェリーナ・ジョリーさんが遺伝子検査で乳がん発症の遺伝子BRCAの異常を持つことが判明し、予防的乳房切除と乳房再建術を行ったことが報道され、遺伝性乳がんに対する関心が高まっています。日本でもHBOC(遺伝性乳がん卵巣がん症候群)コンソーシアムが立ち上がり、日本では整備の遅れている遺伝性乳がんに対処するシステム構築のための活動が始まっています。

遺伝子検査は、本人が45歳以下で発症した乳がんの場合、50歳以下の発症でも両側性乳がんか卵巣/卵管/腹膜がん、近親者が2名以上乳がんまたは卵巣/卵管/腹膜がん、近親者が男性乳がんで本人が卵巣/卵管/腹膜がんの既往があるなどに危険因子がそろっていれば検査することが勧められますが、日本での費用は患者本人で25万円、血縁者5万円と高額で保険がききません。異常が見つかった場合の対処に関しても知識や精神的なサ

ポートも必要ですので、検査を受ける前に遺伝カウンセラーによるコーディネートを受けることが勧められます。

もし、遺伝子の異常が見つかった場合の対処法としては予防的乳房や卵巣切除、薬(タモキシフェン)による薬物予防、マンモグラフィや超音波検査、MRIによる密度の濃い検診を定期的に行うことが選択肢になります。予防的切除は保険がきかないため手術できる施設は限られています。徳島大学病院では発症した患者さんに対する手術や再建手術は可能ですが、予防的切除は行っていないですが、県下唯一の遺伝相談室があり、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーが乳腺専門医と共に対応します。また、遺伝子検査の料金設定や検査手順などの整備を他施設にさきがけて整えています。

### 4. 先天性難聴と遺伝子変異

島田 亜紀 (徳島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

難聴は高齢者に多い疾患ですが、先天性疾患として小児にも頻度の高い疾患です。両側の高度から中等度の難聴の先天性難聴児は1000人に1人生まれ、外傷や母体感染によるものを除くと、先天性難聴の約70%に遺伝子変異が関与していることがわかってきました。

現在、難聴に関係した遺伝子は100余り報告されています。表現型としての難聴は同じですが、難聴遺伝子の変異の種類により、内耳の障害される場所や機能に違いがあり、難聴の程度、進行するかどうか、めまいを伴うか、などの特徴があります。2012年より「先天性難聴の遺伝子診断」が保険適応の検査になりました。日本人に変異の頻度が高い難聴遺伝子を用いて検査すると、先天性難聴児の30~40%で原因遺伝子の特定が可能です。

難聴に関係した遺伝子のお話をすると、「私たちの家族に難聴者はいないので、関係ないと思います。」といわれることがありますが、難聴遺伝子の約70%は常染色体劣性遺伝形式をとるため、両親を含めて家族に難聴者がいないことの方が多いのです。また、先天性難聴の約70%は難聴のみが症状で他に随伴する症状をみとめない無症候性であり、難聴に加えてほかの症状もある症候群性は30%に過ぎません。そのため、難聴という目には見えない症状を持っていても、先天性難聴児の多くは他の症状もなく元気にすくすくと育っていくことから、難聴は早期発見が困難な疾患でした。しかし、先天性難聴児

は難聴のために言語獲得が障害されますので、できるだけ早期に難聴を発見し、言語の獲得を促す早期療育が必要不可欠です。

そこで、最近では新生児聴覚スクリーニング検査が広く行われるようになってきました。産院で出生後に検査を行い、要再検 (refer) が出了場合には精査機関の耳鼻咽喉科を受診し、難聴を早期に診断します。徳島県では、先天性難聴児に対して早期に補聴器装用による聴覚訓練を行うシステムが構築されています。しかし、補聴器を使っても十分な言語発達を得られない場合には、人工内耳手術を行います。遺伝子検査により難聴遺伝子の変異が見つければ、難聴の重症度、進行性の有無、人工内耳の成績を推定することができますので、先天性難聴の遺伝子診断は難聴の更なる早期診断と治療方針の決定に結びつき、有用と考えられます。

#### 5. 産婦人科領域における遺伝診療の最近の話題

苛原 稔 (徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野)

次世代を育む医療を担当する産婦人科において、胎児の染色体異常の診断は極めて重要な分野になっている。従来から、羊水を採取して羊水中の胎児由来細胞を検査する「羊水穿刺」や、子宮内の絨毛組織を経腔的に採取して検査を行う「絨毛検査」が行われてきた。これらは観血的な検査であり、流産の危険性を伴う場合があるが、遺伝子異常の有無に関する確定的な検査として行われている。一方、最近の遺伝子検査の技術の進歩により、非観血的な検査として母体血の採血による胎児細胞の染色体検査 (NIPT) が2年前から実施されるようになった。NIPTは母体血中に存在する胎児細胞を用いる検査であり、非確定的検査であるが、母体に対する侵襲が少ないことから汎用される可能性がある。しかし、陽性的中率について年齢により疑陽性の可能性が若干存在することや、高価であるなどの問題がある。現在、日本産科婦人科学会では実施施設を限定してこの検査を行っており、徳島大学病院を含めて全国51施設でこの2年間に10,000例を超える症例で実施されている。

もうひとつの新しい話題としては、生殖補助医療 (ART) の応用としての着床前遺伝子診断 (Preimplantation Genetic Diagnosis; PGD) である。重篤な遺伝性疾患児の可能性のある遺伝子変異ならびに染色体異常、および染

色体構造異常に起因する習慣流産患者に対して、日本産科婦人科学会で一例毎にその必要性を審査する研究的医療として、平成10年より300例を超える症例で実施してきた。一方、このPGDの延長として、欧米ではARTの着床前遺伝子スクリーニング (Preimplantation Genetic Screening; PGS) が実施されている。すなわち、配偶子形成においては染色体の数的異常の発生が極めて多いことがわかっており、それが反復ART不成功や、流産、胎児異常の原因となっていることが推定されているので、世界の動向は、これらを回避する目的で、反復ART不成功症例に対しPGSの導入に向かう可能性が高いと考えられる。しかし、PGSにはすべての遺伝子のチェックが可能であるため倫理的な配慮が必要であるばかりでなく、生産率の改善に寄与するかどうかの結論はまだ十分ではないので、日本産科婦人科学会では特別臨床研究としてこれからその有用性を検討する研究の準備を行っている。

わが国では結婚年齢の高齢化に伴い高齢の挙児希望女性が増加しており、そのために胎児の遺伝子異常の可能性が増しているため、産婦人科領域では遺伝子検査が重要な分野になっているが、技術の進歩により目的外の異常もチェックできる可能性があるため、この検査の実施に当たってに内在する倫理的社会的な問題の検討が必要である。また、評価が定まっていない情報の氾濫が危惧され、十分なカウンセリングの機会を保障する体制の整備が望まれる。徳島大学病院においても、この体制の整備を早期に進めて行きたいと考えている。

#### ポスターセッション

##### 1. 当院における光選択的前立腺蒸散術 (PVP) の臨床的検討

西谷 真明, 小山 智史, 岡田 大吾, 末永 武寛,  
横田 成司 (社会医療法人川島会川島病院泌尿器科)

目的: 近年、前立腺肥大症に対する低侵襲で有効な手術療法として、光選択的前立腺蒸散術 (Photoselective Vaporization of Prostate; PVP) が注目されている。当院では2012年7月よりPVPを導入しており、その臨床的検討を行い報告する。

対象と方法: 2012年7月より2015年3月までにPVP (GreenLight HPS 120W を使用) を施行した60例の前

立腺肥大症症例を対象とした。術前の前立腺癌スクリーニングとしてPSAとともに、原則としてMRIも行った。結果：平均年齢70.0歳（63-88歳）、推定前立腺体積は平均58.8ml（16-161ml）であった。平均手術時間は93.5分（42分-182分）、2例にTUR-Pおよび1例に内尿道切開を追加し、術翌日のヘモグロビン値低下は平均0.4g/dlであった。TUR-Pを追加した1例で術後6日目に輸血を行った（狭心痛コントロール目的、Hb10.7g/dl）ものの、PVP単独治療で輸血を要した症例はなかった。術後1ヵ月で、IPSSは24.3点から12.5点、QOL scoreは5.4点から2.7点、最大尿流量率は7.7ml/sから14.4ml/s、および残尿量は123.4mlから65.4mlといずれも有意に改善した。術前に尿閉であった7例はすべてカテーテルフリーとなった。合併症は、一過性の排尿障害が7例にみられカテーテル再留置を要したが、全例で数日後にはカテーテル抜去可能であった。平均カテーテル留置期間は再留置した期間も含め1.4日であった。

結論：PVPは低侵襲で安全かつ有効性の高い術式であると考えられた。

## 2. 硝子体手術後に角膜内皮移植手術を施行した症例

山田 光則（山田眼科，県視覚支援学校医）

前田 直之（大阪大学眼科）

ここ10年で、白内障術後の水疱性角膜症（BK）へは角膜内皮移植術（DSAEK）が第一選択となっている。本手術は角膜の全層と違い doner の内皮のみを移植するので recipient の上皮や実質は温存できるため拒絶反応も少なく術後乱視も生じないので早期の視力回復がえられる。

しかし、緑内障手術や眼底疾患の硝子体手術後眼（VE）では以前より手技が難しいとされている。

今回緑内障と黄斑円孔の手術後BKとなったVE74歳女性と、緑内障と続発網膜剥離の術後BKとなったVE75歳男性に対しDSAEKを施行し、良好な視力改善がえられた症例を供覧する。いずれも無硝子体による術中眼球虚脱や角膜混濁による術中合併症をさけるための工夫、そして緑内障術後眼特有の慎重な care が必要であった。

結論：硝子体手術後の水疱性角膜症に対しては混濁が進行し更に視力低下して角膜の全層移植が必要となる前の

早期に、内皮移植手術が勧められる。

## REFERENCES

- 1 Gorovoy MS: Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*, 2006 ; 25 : 886-889
- 2 Yoeruek Efda, et al Descemet membrane endothelial keratoplasty in vitrectomized eyes: clinical results. *Cornea*, 2015 ; 34 : 1-5
3. 片側乳房再建術後患者の健側乳房に対する乳房縮小術および乳房固定術  
 柏木 圭介, 安倍 吉郎, 峯田 一秀, 山下雄太郎, 橋本 一郎（徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学分野）

## 抄録

日本人の乳癌患者は増加傾向にあり、女性では悪性腫瘍の中で罹患率が最も高い。また発症年齢のピークが他の癌種と比較して若く40代後半であり、乳房再建の重要性が増してきている。もとの乳房が大きい患者や下垂の強い患者では健側と対称的な乳房の再建が難しい場合があり、このような症例に対し左右対称性を得る目的で当科では健側乳房の乳房縮小術または乳房固定術を施行している。[対象] 2008年～2014年に施行した片側乳房再建患者14例のうち、健側乳房に対し乳房縮小術または乳房固定術を施行した症例は3例であった。この3例における体格、乳房再建術から健側乳房に対する手術までの待機期間、術後の整容性等について比較検討した。[結果] 3例のうち2例では乳房縮小術、1例では乳房固定術を施行した。平均年齢は55歳、平均BMIは26.9、平均待機期間は10.3ヵ月であった。術後の整容性スコアは3例とも良好であった。[考察] 乳房再建術から待機期間をおくことにより患者が健側乳房に対する手術を受けることについて熟慮することができた。また再建乳房の形態が安定してから手術できるため術後の左右対称性を得やすいと考えられた。日本では乳房再建術後の健側乳房に対する乳房縮小術や乳房固定術の報告は少なかったが、乳房の左右対称性の再現は患者のQOLに大きくかわるため、本治療を希望する症例は今後増えると考えられる。

#### 4. プラチナ製剤を含む continuation maintenance を長期維持しえた肺腺癌の一例

藤田沙弥香, 阿部あかね, 田邊 舞, 申 輝樹,  
田畑 良, 清水 伸彦, 折野 俊介, 坂東 弘康  
(徳島県立海部病院内科・総合診療科)

申 輝樹, 田畑 良, 清水 伸彦 (徳島大学大学院  
医歯薬学研究部総合診療医学分野)

維持療法とは初回化学療法でSD以上の効果のある患者に標準的な治療期間以降も化学療法を継続し、予後の改善を目的とする治療であり有効性が報告されている。今回われわれは進行肺腺癌に対しプラチナ製剤を含む continuation maintenance を長期維持しえた一例を経験した。症例は70歳女性非喫煙者、X-1年12月より咳嗽が出現し、X年3月より呼吸困難が出現、同年4月右胸痛が出現し当院を受診した。画像診断では右下葉に5cm大の浸潤影、両側肺・両側縦隔及び右鎖骨上窩リンパ節・右副腎・第7肋骨・左腸骨への転移を認めた。CEA41.8ng/mlと高値であり、右下葉気管支内に不整な腫瘤を認め、肺腺癌 T4N3M1b, Stage IVと診断した。ALK 遺伝子変異は陰性、EGFR 遺伝子変異は細胞数不足のため検索できていない。PS3であるが患者の希望によりCBDCA+BEV+PEM療法を開始した。4コース終了時画像上SD, PS2, CEA10.6ng/mlと改善し、特記すべき副作用を認めないため continuation maintenance を継続した。現在15コース終了時PS1, 画像上PR, CEA4.5ng/mlと改善している。非小細胞肺癌に対しプラチナ製剤を含む長期 continuation maintenance についての大規模スタディはないが本症例の様に忍容性がある症例では有効な可能性がある。

#### 5. ワルファリン・コントロール良好にもかかわらず出血を併発した心房細動の2症例

本田 壮一, 小原 聡彦 (美波町国民健康保険由岐病院内科)

白川 光雄 (海陽町宍喰診療所)

伊藤 祐司, 井内 貴彦, 東 博之 (阿南共栄病院内科)

阿部あかね, 坂東 弘康 (県立海部病院内科)

添木 武, 佐田 政隆 (徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野)

【目的】地域住民の高齢化により心房細動の患者が増加し、塞栓症予防のためワルファリンを投与することが多い。出血性合併症を伴った2症例について検討する。

【症例1】80歳台の女性。60歳台より、高血圧・便秘などで通院。(x-4)年に心房細動を併発した。体重47kg, クレアチニン1.33mg/dl (e-GFR30)。ワルファリンを開始し、PT-INR2.14。x年8月、下血し来院。Hb7.8g/dlの貧血を認め、阿南共栄病院に紹介入院。S状結腸に多数の憩室、直腸に静脈瘤を認めた。ワルファリン中止により保存的に改善。退院後は、家族の同意のもと抗凝固薬を用いず経過を観察中である。【症例2】70歳台の男性、軟口蓋腫瘍の術後。慢性心房細動があり、ワルファリンを投与していた。(y-1)年12月より、血痰に気づく。y年5月、咯血し来院。胸部レントゲン・CT検査で、右肺上葉にうっ血・肺泡出血を認めた。PT-INR1.63。県立海部病院に紹介入院し、ヘパリン置換で改善。NOAC(新規抗凝固薬)投与とし、外来通院中である。

【考察】毎月のPT-INR至適調節下のワルファリン投与でも、出血性合併症が起こることがある。地域住民に、不整脈治療について啓発が必要である。また、出血は救急医療となり医療連携が重要になる。【結論】脳梗塞の予防のための心房細動治療では、細心の注意・啓蒙・医療連携が必要である。

#### 6. 偶発的に発見された急性巣状細菌性腎炎の一例

申 輝樹, 田畑 良, 清水 伸彦, 山口 治隆,  
谷 憲治 (徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療  
医学分野)

坂東 弘康 (徳島県立海部病院総合診療科)

【はじめに】急性巣状細菌性腎炎 (acute focal bacterial nephritis: AFBN) とは1979年に米国のRosenfieldらによって提唱された疾患概念で、急性腎盂腎炎が進行し、腎膿瘍に至る前段階と考えられている。尿中白血球が陽性にならないことが多く、不明熱として発見が遅れることがある。AFBN症例の約40~50%にVURなどの尿路奇形があると言われている。今回造影CT検査で偶発的に発見されたAFBNの1例を報告する。【症例】17歳女性、主訴は発熱・嘔吐。入院1日前からの嘔気・咳・咽頭痛、入院当日からの水溶性嘔吐・40度の発熱が出現し受診。精査加療目的に入院となった。熱源検索のため第5病日に造影CTを施行した所、右腎に造影不良域が多

発して見られ、一部は嚢胞状となっていた。以上の所見より AFBN～腎膿瘍の状態であると診断。計26日間の抗生剤治療を行った後他院の泌尿器科に紹介し、膀胱造影で grade2 の VUR を認め、逆流防止術を施行した。

【考察】小児を含めた若年者の不明熱では、尿所見に乏しくても、本疾患を考慮し腹部エコーや造影 CT などの画像検査を行うことが、不明熱の鑑別診断に有用であると思われた。

#### 7. 急激な弁破壊を認めたメチシリン感受性表皮ブドウ球菌による感染性心内膜炎の一例

瀬野 弘光, 山崎 宙, 八木 秀介, 楠瀬 賢也, 伊勢 孝之, 山口 浩二, 山田 博嗣, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (徳島大学病院循環器内科)  
黒部 裕嗣 (同 心臓血管外科)  
高森 信行 (川島病院循環器内科)

60歳代の男性。38度台の発熱が2週間続いたため近医を受診した。受診当日の心エコー検査では異常は明らかでなく、不明熱として抗菌薬による治療を開始した。その翌日に右片麻痺が出現し、頭部 MRI にて多発性脳梗塞を確認した。経食道心エコー検査 (TEE) にて僧帽弁に付着する疣贅・僧帽弁穿孔を認め、弁破壊を伴う感染性心内膜炎と診断されたため当科に転院し、抗菌薬による加療を継続した。転院後2日目の TEE では、さらなる疣贅の増大を確認した。心不全、感染、塞栓症のコントロールが不良であったため、緊急僧帽弁置換術を行う方針としたが、術直前に左中大脳動脈近位部の閉塞による広範な脳梗塞を発症し意識障害が進行したため、カテーテルによる血行再建術が施行し、引き続いて僧帽弁置換術を施行した。その後、血液培養よりメチシリン感受性表皮ブドウ球菌 (MSSE) が検出され、起炎菌と考えたため、各種抗菌薬を使用した。炎症反応は高値のまま意識状態の改善もなく経過した。手術10日後急激にショックとなったため、心エコー検査を施行したところ、左房の壁在血栓と血栓弁を認め、僧帽弁位人工弁の可動性が著明に減少していた。再置換術が必要と考えたが、全身状態の急速な悪化のため、同日永眠された。本症例は弱毒菌である MSSE を起炎菌とする感染性心内膜炎であったが、弁破壊が急激で感染および塞栓症のコントロールが困難であったので報告する。

#### 8. 常位胎盤早期剥離による子宮内胎児死亡・産科 DIC に対するクリオプレシテートの使用経験

上田 沙希, 中山聡一郎, 七條あつ子, 高橋 洋平, 加地 剛, 苛原 稔 (徳島大学病院産科婦人科)  
李 悦子 (同 輸血部)

【緒言】クリオプレシテートは FFP の濃縮製剤で、FFP に比較し解凍時間が短いこと、肺水腫のリスクが低いことから産科領域でも有効性の報告が増加している。当院でも2014年よりクリオプレシテートの院内調整が開始となり、常位胎盤早期剥離による子宮内胎児死亡 (IUFD) で産科 DIC に至った症例に対して使用したので報告する。

【症例】37歳、経産婦。妊娠33週2日に IUFD、常位胎盤早期剥離、DIC の診断で救急搬送された。入院時、BP 109/80mmHg, HR109/min で、血液検査では Hb9.2g/dl, Plt10.5万/ $\mu$ l, 凝固機能検査は測定感度以下であり、産科 DIC スコア15点であった。分娩誘発を開始し、同時に FFP 等の投与を開始した。誘発開始4時間後に経膈分娩に至り、児娩出直後にクリオプレシテート150ml を投与し、出血は減少した。総出血量は5000ml, 総輸血量はFFP24単位、クリオプレシテート150ml, RCC 16単位、PC30単位であった。産褥経過良好で産褥4日目に退院となった。

【考察】今回の症例では大量輸血にもかかわらず、肺水腫等の合併症は認めず、クリオプレシテート使用による容量負荷の軽減が経過に寄与した可能性があると考えられた。使用量に制限があることより、どのタイミングで投与すれば最大限効果が発揮できるかを今後さらに検討する必要があると考える。

#### 9. 鏡視下手技が苦手な学生に対する off-the-job トレーニングの工夫

岩田 貴, 赤池 雅史, 長宗 雅美 (徳島大学大学院医歯薬学研究部医療教育開発センター)  
岩田 貴, 島田 光生 (徳島大学病院消化器・移植外科)

【はじめに】鏡視下手技 Off-the-job トレーニングでは、ある一定数は技術上達が見られない学習者がある。今回非上達者への特別トレーニングを施行し、一定の知見を得たので報告する。

【対象・方法】上級医群 (n=6), レジデント群 (n=10) と学生群 (医学科5年生 n=30) に輪ゴム結紮, ビーズ移動, ビーズ受け渡し, ガーゼ切除を行い, 所要時間を測定。レジデント群と学生群は1週間練習後に再測定し, 2つ以上のタスクで練習前より延長した場合を非上達者とした。

非上達者の特訓は, 指導者が任意に示すバーの先端を指定された鉗子で接触するタスクと, 訓練の手術への意義づけとして術式解説とLap Mentorでラパコレを施行した。

【結果】初回タスクは経験年数に逆相関して所要時間は短縮していた。1週間練習後の輪ゴム結紮;10.3:29.6秒 (レジデント:学生), ビーズ移動;73.5:99.3秒, ビーズ左右受け渡し;100.9:121.7秒, ガーゼ切除;92.5:129.6秒, と両群ともに短縮したが, 個別には学生群では7名が少なくとも1つ以上のタスクで遅延し, 5名が非上達者であったのに対し, レジデント群には非上達者はなかった。非上達者は特訓後に全員が平均値まで短縮した。

【結語】Off-the-job トレーニングの工夫で鏡視下手技が苦手な学生を見つけ, 手技の意義づけをしたトレーニングで効果的に克服すると思われた。

#### 10. 2型糖尿病患者における血糖指標と減塩がもたらす 血圧低下との連関

森本 佳奈, 粟飯原賢一, 吉田守美子, 倉橋 清衛,  
近藤 剛史, 遠藤 逸朗, 安倍 正博 (徳島大学大学院  
医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野)  
田蔭 基行, 黒田 暁生, 松久 宗英 (徳島大学糖尿病  
病臨床・研究開発センター)

【目的】糖尿病患者における血圧管理は心腎合併症の発症および進展予防において極めて重要である。われわれは2型糖尿病患者の減塩による血圧低下効果にいかなる糖代謝指標が関連しているかは明らかでない。

【方法】2型糖尿病の血糖管理目的にて徳島大学病院内  
内分泌・代謝内科に入院した26名の成人男女 (期間:2014  
年12月から2015年3月, 男性16名, 女性10名:平均年齢  
62.5±11.9歳, 平均在院日数20.2±7.5日) を対象とした。  
入院後の食事は減塩食 (NaCl5-8g/日) とし, 入院  
初日から第3日までの平均収縮期血圧および退院直前  
3日間の平均収縮期血圧の変化と入院時の各種血糖関連

指標との相関を統計的に検討した。

【成績】入院日から3日間および退院前3日間の各平均  
収縮期血圧は減塩により有意に低下した (121.0±13.1→  
116.5±11.0mmHg:p<0.05)。減塩による血圧変化量  
と入院時の糖代謝指標の解析の結果, HbA1c (p<0.01),  
毎食前後および就寝前の7ポイント測定による平均血糖  
値 (p<0.05) およびそのM値 (p<0.05) に正相関が  
見られたが, 空腹時血糖は相関が見られなかった。入院  
時の糖尿病治療薬としては, インスリンの有無は相関が  
無く, 経口薬では, DPP4阻害薬のみが, 負の相関を示  
した (p<0.05)。

【結論】2型糖尿病患者における塩分摂取制限による血  
圧低下は, 入院時の糖代謝が比較的良好な患者で見られ,  
薬物治療介入としてDPP4阻害薬は付加的に血圧低下を  
もたらす可能性がある。

#### 11. ペメトレキセド投与後の皮疹発現状況調査とデキサ メタゾン追加の有効性の検討

櫻田 巧, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)  
柿内 聡司, 西岡 安彦 (同 呼吸器・膠原病内科)  
石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬剤  
学分野)

ペメトレキセド (PEM) による発疹は高頻度に発現  
するため, 予防目的に高用量のステロイドを投与するこ  
とが推奨されている。しかしながら, これまでステロイ  
ド追加の有効性やその至適投与量について統計的に証明  
した報告はない。

そこで, 2009年4月から2014年3月までに, 当院呼吸  
器膠原病内科で初回PEM治療を受けた患者134人を対  
象にレトロスペクティブに調査した。ステロイド投与量  
はデキサメタゾン (DEX) 量に換算した。

PEM投与日 (day1) には全患者に悪心・嘔吐予防目  
的にDEXとして3.3mg以上のステロイドが投与されて  
おり, day1に加えday2以降もステロイドが投与されて  
いた患者は103名であった。PEM投与後32名 (23.9%)  
の患者に発疹が出現していた。ロジスティック解析によ  
り発疹発現に関与する因子として, day2以降のステロ  
イド追加投与が算出され, オッズ比は0.33 (95%信頼区  
間:0.12-0.94) であった。さらに, day2-3のDEX投  
与量について検討したところ, 1.5mg/日以上  
のDEXが投与された患者では発疹の発現率が有意に低下してい

ることが確認された (17.8% vs. 39.4%,  $p < 0.05$ )。

これらの結果より、PEM 治療時は、day 1のステロイド投与に加え、皮疹予防目的に day 2-3に1.5mg/日以上の DEX 追加投与が推奨される。

## 12. 平成26年の尿路性器性感染症統計

小倉 邦博 (小倉診療所)

### <目的>

平成22年より当診療所にて経験した性感染症の集計を行っているが、今年は5年目である平成26年の結果を報告する。

### <結果>

症例数：122名 (男性：109, 女性13)

平均年齢：36.6歳 (17~70)

配偶者：有46名, 無7名

職業：会社員89名, 自営業20名, 学生8名, 主婦3名, 無職2名

受診者の季節変動：春32名, 夏29名, 秋37名, 冬27名

疾患別症例数：クラミジア85 (H25年：58, H24年：62, H23年：82, H22年：86以下同) 淋菌29 (12, 14, 13, 17)

初発性器ヘルペス16 (3, 9, 5, 2) カンジダ13 (3, 1, 0, 6) 尖圭コンジローマ11 (11, 2, 31, 4)

精巣上体炎5 (1, 3, 3, 2) 梅毒0 (0, 2, 0, 0)

HIV 0 (0, 0, 0, 2) その他4 (4, 8, 3, 3)

### <考察>

- ・平成26年の受診者数は122名であり、東日本大震災前並みであった。景気の回復を反映したものと考えられる。
- ・季節間で受診者数の変動は見られなかった。
- ・5年間通して、クラミジアの罹患数が最も多かった。
- ・淋菌、初発性器ヘルペスは平成26年に顕著に増加した。
- ・尖圭コンジローマは、平成23年のみ異常に多く、震災時の原発事故の影響が考えられる。
- ・5年間を通して、性感染症は減少したとは言い難く、さらなる啓蒙・教育活動が必要と思われる。

## 13. 当院における新生児聴覚スクリーニング検査の取り組み

藤本記代子, 清 加央里 (徳島赤十字病院耳鼻咽喉科言語聴覚士)

秋月 裕則, 岩崎 英隆, 内藤 圭介 (同 耳鼻咽喉科医師)

別宮 史朗 (同 産婦人科医師)

小児科新生児病棟

### 【はじめに】

当院では平成25年から新生児聴覚スクリーニング検査 (以下新スク) を開始した。当院の新スクは、偽陽性率を下げる為 AABR を3回実施している。新スク後の精密検査は、当院が精密聴力検査機関に指定されており、当院が施行している。H25年1月1日~H26年12月31日の間の経過と実態調査を報告する。

### 【対象と結果】

1. 実施率：91.83% (1248/1359名)
2. 症例：1245名 (当院で精査をしなかった1名, 3回 AABR を実施しなかった2名を除く)
3. スクリーニング結果：要精査率0.40% (pass1240名・refer 5名)
4. 初回検査 refer12名→3回目5名に減少。
5. ABR 結果：陽性的中率40%。(2/5名)
6. 難聴出現率：0.16% (2/1245名)

### 【まとめ】

難聴出現率は全国平均と比較し妥当であった。また、新スクを3回実施することは偽陽性率を減少させる為に有効であった。

## 14. 低エネルギー密度食が2型糖尿病患者の食行動や代謝改善に与える効果の検討

荒木 迪子, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

森 博康, 田蒔 基行, 黒田 暁生, 阪上 浩,

松久 宗英 (糖尿病臨床・研究開発センター)

奥村 仙示 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)

鞍田 三貴 (武庫川女子大学生生活環境学部食物栄養学科)

福尾 恵介 (同 栄養科学研究所)

【目的】近年、食材重量1gあたりのエネルギー (エネルギー密度) が低い食事は、肥満やメタボリックシンドローム予防のための食事療法として注目されている。本研究は、1日1回の低エネルギー密度食の食事介入が2

型糖尿病患者の食行動や代謝改善に与える影響について検討することを目的とした。

【方法】2014年7月から翌年3月までの間、徳島大学病院内内分泌・代謝内科に通院している2型糖尿病患者28名（年齢 $53.6 \pm 14.3$ 歳，BMI $28.5 \pm 6.7$ kg/m<sup>2</sup>，HbA1c $7.4 \pm 1.1$ %）を対象とした。本研究では1食当たりのエネルギーを500kcalとし，さらにエネルギー密度を1.0程度に設定した冷凍宅配食を用いた。介入期間は12週間とした。評価項目は身体計測及び血圧，尿血液検査，エネルギー・栄養素等調査，嗜好調査とした。

【結果】12週間の介入において，HbA1cや体重，内臓脂肪量に明らかな改善はみられなかった。一方，介入中の食事におけるエネルギー密度は有意に低下した。ロジスティック回帰分析の結果，介入後のHbA1cおよび体重の悪化には習慣的な穀類や果物等の摂取量の増加が関連していた。嗜好調査の結果，「食事に関する理解」，「低エネルギー密度食の満足度」の項目で前向きな回答が得られた。

【結語】エネルギー密度が低い食事は，2型糖尿病患者の新しい食事療法のひとつとして提案できる可能性が示唆された。

#### 15. 在宅へつなげる難しさ～本人・家族の本音は？ 普段の連携を生かして～

黒島 早恵（ホウエツ病院地域医療連携室ソーシャルワーカー）

山野井三絵（同 室長看護師）

吉野真理子（同 医師）

林 秀樹（同 院長）

#### ●はじめに

当院は徳島県の西部に位置する65床の小規模な民間病院である。入院してくる患者の背景にはさまざまな問題が混在しており，退院後の生活に不安を抱えている人が多い。そんな中で本人・家族の本音をいかに引き出すかが私たちの役割でもある。当院にて今，取り組んでいることを紹介しながら在宅へつなげる難しさを考える。

#### ●目的

地域柄や家族背景，現代社会における問題点を把握し，本人・家族の意向を確認しながら在宅へつなげるために何が必要かを考えることを目的とする。

#### ●方法

症例を用いながら私たちの取り組みを紹介する。

<症例>76歳 男性 脳梗塞

急性期病院にて治療を終え，当院へリハビリ目的で入院。本人・家族の意向を確認すると同時に家族背景を把握。昼夜逆転傾向だった日中の生活をカンファレンスにて見直し，家族・多職種とも連携しながら支援を実施。食事，ADL等の状態改善とともに退院後の生活イメージ作りのために外出リハビリを繰り返した。問題があれば毎日の地域連携会議で検討を行った。

#### ●結果

介護保険サービスの利用内容を検討，住環境の整備を行い，本人・家族にも納得いただき無事退院することができた。

#### ●考察

発病して退院後の生活を見直す中で，本人・家族の本音をいかに引き出すかが大きなポイントである。社会資源と他機関との連携をフルに活用し，本人・家族両者が納得いく人生へと導くのが私たちの役目である。

#### 16. 災害時における院内情報 web を利用した情報伝達・共有について

横山 秀章，清水 靖士，伊賀 智代，石川 和恵，永井 雅巳（徳島県立中央病院災害医療センター）

#### 【目的】

災害時にCSCAの2つのCを確立するには，紙やPHS等の通信手段だけでは不十分であり，これを補うための新たなツールが求められる。

#### 【方法】

医療情報ネットワークを利用した情報伝達・共有手段の開発に取り組んだ。①黄赤黒エリアにおける患者情報の共有機能，②施設被害情報の共有機能，③クロノロジーや本部指示を表示する機能，④職員の参集・配置状況の管理機能，等を備えている。

システムでこれらの情報を共有することで，情報伝達の早さや正確性の向上が図れるか。情報の共有により，指揮命令システムがスムーズに動くか。PHSの有効活用や，人員の効率的な配置が可能かどうかを，訓練を通じて検証した。

#### 【結果】

本部での情報収集は，過去の訓練と比べてスムーズか

つ正確であった。また、PHSによる報告が減ったことで、リーダーのPHSが塞がらず、各現場への指示が迅速に行うことができた。

現場では、情報入力という新たな作業が加わったが、大きな混乱はなかった。一部の入力担当者においては、ルールの周知が完全ではなく、内容の修正を指示する必要が生じた。

#### 【結論】

多少の問題はあったが、全体としてシステム自体は有用である。電源確保等の欠点はあるが、情報の共有、保存・出力・検索の容易性等の面で優れており、災害時の情報伝達・共有手段として保有する意義は大きい。ただし、日頃から、全てのスタッフが使用できるよう訓練を行う必要がある。

#### 17. 速効型インスリン分泌促進剤, ナテグリニドとSGLT2

阻害剤, カナグリフロジンの併用による効果の検討  
秦野 彩, 宮本 理人, 竹之熊和也, 友川 剛己,  
松田 裕樹, 服部 真奈, 土屋浩一郎 (徳島大学大学院  
医歯薬学研究所 (薬科学部門) 医薬品機能生化学分野)

【背景・目的】糖尿病の治療における適切な血糖コントロールは重要である。グリニド薬は投与後速やかにインスリンの分泌を促し、食後血糖を抑制する。一方、SGLT2阻害剤は、近位尿細管に作用し糖の再吸収を抑え、血糖値を抑制する。これら2剤は以上のような作用機序の違いから併用の有効性が期待される。そこでグリニド薬とSGLT2阻害剤の併用療法の有効性を明らかにするため、ナテグリニドとカナグリフロジンの併用による効果の検討を行った。【方法】7~15週齢の雄性 ddY マウスを単剤投与群と併用群に分け、それぞれ単回投与した後、耐糖能試験、食餌負荷試験を行った。【結果】耐糖能試験において、ナテグリニド投与後15分をピークとした血糖降下が認められ、カナグリフロジン投与後は60~90分で血糖値が低下した。併用群では相加的な血糖降下作用が認められた。この時、血中インスリン値はナテグリニド群では増加、カナグリフロジン群では低下し、併用群では相加的な作用が認められた。また食餌負荷試験においても、同様の結果が得られた。またこのときの尿中グルコース濃度はカナグリフロジン群、併用群で顕著に増加したが、併用群ではカナグリフロジン群と比較して減少

傾向がみられた。【考察・結論】2剤の併用の効果は相加的で、作用時間の違いから長期にわたる血糖降下作用が認められたと考えられる。以上より、グリニド薬とSGLT2阻害剤の併用による糖尿病治療の有用性が示唆された。

#### 18. 肝細胞癌症例における NEK2発現の意義に関する検討

山田眞一郎, 吉川 雅登, 寺奥 大貴, 齋藤 裕,  
池本 哲也, 居村 暁, 森根 裕二, 島田 光生  
(徳島大学病院消化器・移植外科)

#### 【背景】

細胞周期関連キナーゼである NEK2は、さまざまな癌種で腫瘍進展や薬剤耐性に関与すると言われている。今回われわれは、肝細胞癌における NEK2の発現が腫瘍進展と早期再発に関与するという興味ある知見を得たため報告する。

#### 【方法】

(1) 肝細胞癌切除症例 (n=50) の癌部、非癌部 NEK2 mRNA 発現を RT-PCR で測定。癌部の発現を低発現群 (n=25) と高発現群 (n=25) に分類、臨床病理学的因子を比較。

(2) 肝癌細胞株 HepG2を無血清培地で培養し Sphere を作成、NEK2 mRNA 発現について通常培養下の親細胞株と比較。

#### 【結果】

(1) 癌部 NEK2 mRNA 発現は、非癌部と比較し有意に高発現 ( $p<0.01$ )。癌部 NEK2 mRNA 高発現群では、有意に静脈侵襲の頻度が高く ( $p<0.05$ )、PIVKA-II、AFP 値が高値 ( $p<0.05$ )。また高発現群では無再発生存率が有意に不良であり ( $p<0.05$ )、さらに2年以内の早期再発が有意に高頻度であった ( $p<0.05$ )。

(2) HepG2 sphereは親細胞株と比較してCD133, Nanog mRNA 発現が有意に高値 ( $p<0.01$ )。NEK2 mRNA 発現は、親細胞株に比して sphere で有意に高発現 ( $p<0.01$ )。

#### 【結語】

肝細胞癌症例において、NEK2発現は腫瘍進展と早期再発に関与し、stemnessの獲得がその機序の一部として考えられた。

19. 鉄過剰ストレスに対するニトロソニフェジピン (NO-NIF) の抗酸化メカニズム検討

津田 勝範, 宮本 理人, 土屋浩一郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬科学部門医薬品機能生化学分野)  
森本 悠里 (徳島大学病院診療支援部)  
森本 悠里, 濱野 修一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部保健科学部門医用検査学系細胞・免疫解析学)  
石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)  
木平 考高, 池田 康将, 玉置 俊晃 (徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門生理系薬理学分野)

【背景・目的】鉄は生体内で酸化還元作用を受け2価鉄・3価鉄として存在している。このうち過剰な遊離2価鉄は、生体内でFenton反応により酸化力の強いヒドロキシラジカルを発生させ、生体内高分子と速やかに反応し、DNA障害、脂質過酸化などを引き起こすため、生体内の過剰な遊離2価鉄の抑制が新たな抗酸化治療法として注目されている。ところでニフェジピンの光分解物であるニトロソニフェジピン (NO-NIF) には鉄が関与する酸化ストレスに対し強力な抗酸化能を示すことが知られているが、詳しい作用メカニズムについては不明である。そこでNO-NIFの2価鉄に対する抗酸化作用機序を明らかにするため以下の検討を行った。

【方法】酸素電極法, およびFT-IR (フーリエ変換型赤外分光法), ESR (電子スピン共鳴法) などを用い, NO-NIFの抗酸化能を検討した。

【結果】酸素電極法によりNO-NIFには抗酸化作用があることを確認し, その効果は2価鉄:NO-NIF=0.3:1で最大となることを見出した。

次にTPPやTPPOを用いたFT-IRでは, 脂質過酸化生成がNO-NIFにより抑制された。またESRの結果から, 脂質膜内部にNO-NIFが取り込まれること, および, 2価鉄から不活性な3価鉄への変換が促進されることが認められた。

【考察】酸素電極法, FT-IR, ESRの結果より, NO-NIFが2価鉄を抑制することにより抗酸化作用を示すことが明らかとなった。以上の結果よりNO-NIFは, 新たな抗酸化薬としての応用が期待できる。

20. *Campylobacter jejuni* の上皮細胞への侵入は細胞のラテラル面の露出により増加する

畑山 翔, 下畑 隆明, 吉兼 道子, 根来 幸恵,

佐藤 優里, 木戸 純子, 中橋 睦美, 上番増 喬, 馬渡 一諭, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

根来 幸恵 (東京医療保健大学医療保健学部医療栄養学科)

【目的】

*Campylobacter jejuni* は主要な食中毒の原因菌であり, ヒトに対して腹痛や下痢などを主徴とする急性胃腸炎症状を呈する。*C. jejuni* のもつ腸管上皮への侵入性は腸炎の発症に重要とされているが, 上皮への侵入機構については不明な点が多い。宿主の腸管上皮は栄養素の消化, 吸収に加えて病原細菌に対する防御機構としての機能も重要であり, 特に細胞のラテラル面に局在するタンパク質複合体tight junctions (TJs) が重要な役割を果たしている。本研究では, 細胞のラテラル面とTJsに着目し, *C. jejuni* の侵入と腸管上皮の防御機構の関連について解析することを目的とした。

【方法】

*C. jejuni* の侵入性はヒト腸管上皮細胞Caco-2を用いてgentamycin protection assayにより検討した。また, 細胞内の菌の分布及びTJs構成タンパクの局在について蛍光顕微鏡により評価した。

【結果・考察】

未分化のCaco-2細胞では分化した細胞に比べ上皮細胞への*C. jejuni*の侵入が多く認められ, 特にラテラル面では多数の菌の蓄積が認められた。*C. jejuni*感染の進行によってTJs構成タンパクoccludinの局在変化が認められ, 高い侵入性を示す株ではより顕著にoccludinの変化が認められた。EGTA処理によるTJs破綻細胞では*C. jejuni*の侵入が有意に増加し, またトランズウェルを用いた感染実験ではバソラテラル面からの効率的な菌の侵入が認められた。本研究の結果より, *C. jejuni*は感染によるTJsの脆弱化により細胞のラテラル面を露出させることで上皮細胞へ効率的に侵入する可能性が示唆された。

21. 近紫外線 (ultraviolet-A) 照射によるシアノバクテリア増殖抑制効果の解明

西坂 理沙, 馬渡 一諭, 常富愛香里, 後藤 茉凜, 上番増明子, 下畑 隆明, 上番増 喬, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

榎本 崇宏, 芥川 正武, 木内 陽介 (同 ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門)

金本 優紀, 村上 明男 (神戸大学内海域環境教育研究センター)

シアノバクテリア (藍藻, Cyanobacterium) は藍色の真正細菌で, 葉緑素を有する光合成細菌である。近年, 人為的な富栄養化の影響により湖沼やため池に大量の藻類が発生し, シアノバクテリアの産生する毒素による飲料水の汚染が世界的に問題になっている。シアノバクテリアは古代より生息し, 高温や高塩, 波長の短い紫外線 (UVC, UVB) などのストレスに対して防御機構を獲得してきたが, 近紫外線 (UVA) に対する反応は未だ不明である。当研究グループでは UVA-LED による大腸菌等の腸管病原細菌に対する殺菌効果を報告してきたが, シアノバクテリアに対する効果は不明である。そこで本研究では UVA 照射 (波長385nm) がシアノバクテリア *Synechococcus* sp. PCC 7942/1 の増殖や光合成活性, 細胞内代謝産物に影響を及ぼすのか検討した。細胞増殖は 250kJ/m<sup>2</sup> の UVA 照射より抑制されたが, 光合成色素 (Chlorophyll a) の低下がみられたのは 1000kJ/m<sup>2</sup> 以上の照射であった。また, 光合成活性を測定すると, 低エネルギー (25kJ/m<sup>2</sup>) の照射より低下した。よって, 低エネルギーの照射による *Synechococcus* sp. の増殖や光合成活性の低下は光合成色素の低下に依存しない可能性が考えられた。さらに, 低エネルギーの照射より変動する細胞内代謝産物が確認された。以上の結果より, UVA 照射は *Synechococcus* sp. の増殖や光合成活性を抑制するが, 照射エネルギーに応じて光合成色素や細胞内代謝の変動が異なることがわかった。

## 22. 植物工場の養液殺菌システムの開発

常富愛香里, 中橋 睦美, 西坂 理沙, 後藤 真凜,  
馬渡 一論, 下畑 隆明, 上番増 喬, 高橋 章

(徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

正村 彰規 (CKD 株式会社)

宮脇 克行 (徳島大学農工商連携センター)

芥川 正武, 木内 陽介 (徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフサイエンス部門)

【目的】植物工場では養液を循環させる水耕栽培が多用されている。病原微生物が循環養液に混入すると野菜汚

染や食中毒が起こる可能性があるため, 養液の安全性確保は重要な課題であると考え。本研究では発光ダイオードを用いた UVA 殺菌システムを植物工場の養液殺菌に応用することを目的とした。

【方法】養液を循環させながら UVA 照射部を通過させる殺菌装置を試作した。殺菌効果の指標菌として *Escherichia coli* (ATCC# 25922) を使用し殺菌能の検討を行った。また 200 $\mu$ L のスモールスケールを装置の基本性能を評価するために装置のモデルとして使用し, 殺菌能の検討を行った。

【結果】殺菌装置の製作のためスモールスケールで Log 生存比, 養液量, 照射エネルギー量, 循環スピードの関係性を確認し, Log 生存比と照射エネルギー量及び養液量に相関が見られることを明らかにした。殺菌装置を用いた実験では比較的大容量の養液に対して十分な殺菌効果を得ることができた。Log 生存比と照射エネルギー量及び養液量で相関を見出したことから関係式を導出した。このことより目標とする Log 生存比と殺菌したい養液量を決めると必要な照射エネルギー量を推定することが可能である。

【考察】本研究の結果より植物工場の養液殺菌装置の開発に必要な条件が得られた。このことより実際の植物工場を想定した殺菌装置の作製が可能であることが示唆された。

## 23. IMPAIRED AXONAL NA<sup>+</sup> CURRENT BY HINDLIMB UNLOADING: IMPLICATION IN DISUSE ATROPHY

Chimeglkham Banzrai, Hiroyuki Nodera, Saki Higashi,  
Ryo Okada, Atsuko Mori, Yoshimitsu Shimatani,  
Yusuke Osaki, and Ryuji Kaji (Department of Clinical Neuroscience, Tokushima University)

### ABSTRACT

Objective: This study aimed to characterize the excitability changes in peripheral motor axons caused by hindlimb unloading (HLU), which is a model of disuse neuromuscular atrophy.

Materials and Methods: HLU was performed in normal 8-week-old male mice by fixing the proximal tail by a clip connected to the top of the animal's cage for 3 weeks. For interpreting the mechanism, HLU group

mice were released from the HLU for 3 weeks. Axonal excitability studies were performed by stimulating the sciatic nerve at the ankle and recording the compound muscle action potential from the foot after inducing the disuse muscle atrophy and the recovery, comparing with age-sex matched control group.

Results: The amplitudes of the motor responses of the unloading group were 51% of the control amplitudes ( $2.2 \pm 1.3 \text{ mV}$  [HLU] vs.  $4.3 \pm 1.2 \text{ mV}$  [Control],  $P = 0.03$ ). Multiple axonal excitability analysis showed that the unloading group had a smaller strength-duration time constant and late subexcitability (recovery cycle) than the controls ( $0.075 \pm 0.01$  [HLU] vs.  $0.12 \pm 0.01$  [Control],  $P < 0.01$ );  $5.4 \pm 1.0$  [HLU] vs.  $10.0 \pm 1.3\%$  [Control],  $P = 0.01$ , respectively). Using a modeling study, the observed differences in the waveforms could be explained by reduced persistent  $\text{Na}^+$  currents along with parameters related to current leakage.

After release from the HLU (3 weeks), strength-duration time constant was increased and reached up to the control group level (Paired t test  $P < 0.05$ ), suggesting that an activity-dependent plasticity of myelinated motor axons mechanism.

Interpretation: The present study suggested that axonal ion currents are altered *in vivo* by hindlimb unloading. The activity-dependent plasticity of motor axons can be one of the mechanisms of nerve excitability impairment in disuse neuromuscular atrophy. Axonal  $\text{Na}^+$  current might be a novel therapeutic target for disuse neuromuscular atrophy.

Key words: axonal excitability, disuse, activity-dependent plasticity, persistent sodium current, ion channels

#### 24. *Campylobacter jejuni*の上皮細胞侵入性に対するCFTRの関与について

木戸 純子, 下畑 隆明, 根来 幸恵, 畑山 翔, 佐藤 優里, 扶川 留音, 吉兼 道子, 上番増 喬, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)  
根来 幸恵 (東京医療保健大学医療栄養)

[目的]

*Campylobacter jejuni* は日本で頻発する食中毒起因菌である。われわれはこれまでに腸管の湿潤維持に関わる Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) を介した  $\text{Cl}^-$  分泌が *C. jejuni* 感染により抑制されることを報告してきたが, CFTR の抑制と *C. jejuni* 感染の関連は明らかにされていない。CFTR と *C. jejuni* 感染の関連を明らかにするため, *C. jejuni* 病態発症に重要なステップとなる上皮細胞への侵入に着目し, CFTR 発現と *C. jejuni* の上皮細胞侵入性について評価した。

[方法]

HEK293細胞に CFTR 発現ベクターを導入した安定発現株を作成し, 侵入菌数比較を行い, CFTR の変異体についても同様の検討を行った。

[結果・考察]

CFTR 発現により *C. jejuni* 侵入は抑制され, shRNA 導入により抑制が解除されたことから, CFTR が *C. jejuni* の侵入へ寄与することが明らかとなった。また, CFTR の変異体を用いた検討より, チャネル活性のない CFTR では侵入抑制が認められたが, 膜表面に発現しない CFTR では侵入抑制が認められなかったことから膜表面に発現する CFTR が侵入抑制に関わることが示唆され, CFTR の局在が *C. jejuni* の侵入性に影響を与えていることが考えられる。

#### 25. 肝癌患者における肝切除前・後の血清及び尿のメタボローム解析

梶浦 大資, 奥村 仙示, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)  
片山 貴文 (兵庫県立大学看護学部看護研究科)  
島田 光生 (徳島大学病院消化器・移植外科)  
平山 明由, 冨田 勝, 曾我 朋義 (慶應義塾大学先端生命科学研究所)

<目的>

周術期の栄養管理は術後の早期回復において重要な要素である。われわれは, 肝切除前後の血清・尿中の代謝物の変動を検討することを目的とした。

<方法>

対象は, 肝細胞癌患者16名(年齢:  $67 \pm 2$  歳, 男性13名/女性3名, BMI:  $22.2 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ )とした。病因は HBV (6名), HCV (5名), alcoholic (3名), nonBnonC

(3名)であった。血清(S)とスポット尿(U)は術前(S0, U0)と肝切除後1日目(S1), 3日目(S3, U3), 14日目(S14)の早朝空腹時に採取した。血液生化学検査及び、キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計(CE-TOFMS)を用いて血清・尿のメタボローム解析を行った。術後の血清(S1, S3, S14)と尿(U3)の代謝物を術前(S0, U0)に対する変化で比較した。

#### <結果>

S1では, BCAA(Val, Leu, Ile)が低下傾向にあり, AAA(Phe, Tyr)は上昇傾向にあった。Fischer比(BCAA/AAA)は有意に低下していた。また, Ala, GlyやTaurineなど多くのアミノ酸が上昇していた。S3では, Glnが著しく低下し, 早期のエネルギー源として利用された。S14では, S1で上昇がみられた多くのアミノ酸はS0値まで低下していた。インスリン値は, S1とS3においてS0に比し有意に上昇した。重回帰分析において, 血清のTaurineを従属変数とすると, S1でIL-6, S3でWBC及びT-Cho, S14でWBC, CRP及びALTが独立変数として相関が示された。

#### <結論>

今回の研究により, 術後早期から筋蛋白は分解し, 炎症の程度と相関することが示された。また, CE-TOFMSによるメタボローム解析は周術期の代謝評価に有益な手段であることが示された。

### 26. 下肢静脈血栓症を伴わない下大静脈限局型血栓症の1例

山田 亮(徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
原 知也, 八木 秀介, 山田 博胤, 添木 武,  
若槻 哲三, 佐田 政隆(同 循環器内科)  
東島 潤, 島田 光生(同 消化器外科)

症例は60歳代男性。数年前に進行期S状結腸癌と診断され, 根治的切除術を施行された。術後3年後に全身多発転移再発を認め, 各種化学療法を継続中であった。数ヶ月毎に造影CT検査にて経過フォローを施行していたが, 20XX年X月の定期造影CT検査にて, 半年前には認めなかった下大静脈内の異常陰影を認め, 循環器内科紹介となった。同画像検査では, 肺動脈内には血栓像は認めなかったが, 左右腸骨静脈合流部の左側壁から腎静脈下に至る帯状の下大静脈内造影欠損像を認め, 下大静脈血栓症と診断した。下大静脈血栓症の大部分は, 下

肢深部静脈血栓症に続発するものとされているが, 本症例の造影CT検査および下肢静脈超音波検査では, 両腸骨静脈合流部以下には血栓は認めなかった。肺血栓塞栓症予防目的の下大静脈フィルターは, フィルターの至適留置部位に血栓が存在するため, 挿入不適症例と判断した。画像上の血栓量に比して, 凝固系マーカーであるFDP, D-dimerは基準値上限をわずかに超えるのみであったため, 比較的亜急性から慢性の経過を経た血栓と判断し, 抗凝固療法にて血栓縮小を図る方針となった。本例のような下大静脈に限局する血栓症は, 一般的な下肢深部静脈血栓症に比べて稀有である。血栓形成の機序や治療戦略について臨床的に示唆に富む症例であり, 文献的検討を交えて報告する。

### 27. Vertebral artery stump syndrome の1例

喜多 秀仁, 鶴飼 俊輔(徳島赤十字病院)  
佐藤 浩一, 花岡 真実, 西山 徹, 石原 学,  
松崎 和仁, 三宅 一, 仁木 均(同 血管内治療科・脳神経外科・神経内科)

椎骨動脈起始部閉塞の初回発作から数日の経過を経て, 椎骨脳底動脈系に再度脳梗塞を発症する病態がvertebral artery stump syndrome(以下VASS)として報告されている。今回われわれは左椎骨動脈閉塞に伴うVASSと考えられる症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。症例は76歳・女性。X年某月17日, 突然の強いめまい・嘔吐が出現し, 近医入院した。CTでは新規病変無しと診断され, 保存的加療により徐々に症状改善し6日後独歩退院した。同月31日, 頭痛・嘔気・言語障害・回転性めまいが出現し, 当院救急外来を受診した。意識は清明だが, 構音障害や右小脳失調を認め, 更に一過性の意識障害も認められた。MRI(DWI)では左小脳に時期の異なる梗塞巣があり, MRAでは頸部左椎骨動脈描出が消失, 遠位部は右椎骨動脈脳底動脈移行部からわずかな描出があった。第4病日に脳血管撮影を施行すると, 椎骨動脈は起始部から数cmで閉塞, 上行頸動脈から(第3頸椎レベルで)椎骨動脈への吻合を認めたが, 吻合部血流も停滞し, 遠位部(後下小脳動脈心臓側)でも閉塞している所見であった。初回発作時閉塞した椎骨動脈閉塞遠位部盲端付近に形成された血栓が, 遊離移動して2回目の発作をきたしたと考えられた。

## 28. 収縮期雑音を契機に発見された成人単純型大動脈縮窄症の1例

山下 雄也（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
 坂東 美佳，伊勢 孝之，楠瀬 賢也，山田 博胤，  
 原 知也，高島 啓，山崎 宙，齋藤 友子，  
 坂東左知子，飛梅 威，山口 浩司，八木 秀介，  
 添木 武，若槻 哲三，佐田 政隆（同 循環器内科）  
 木下 肇，藤本 鋭貴，北川 哲也（同 心臓血管外科）  
 井上 洋行（国府クリニック）

症例は64歳女性。10歳頃より坂道を上るのが遅いのを自覚していた。21歳の妊娠時より高血圧を指摘され、近医で薬物治療を継続されていた。60歳時健診で雑音を指摘されていたが、近医の精査で異常を指摘されなかった。64歳時に起立時の動悸，ふらつきを認め、当科紹介となった。左背部肩甲骨内側に最強点を有する収縮期駆出性雑音を聴取し，ABI（Ankle-Brachial index）が右0.67，左0.66と低下していた。経胸壁心エコー検査で左鎖骨下動脈分岐直後の大動脈弓部に約4 m/sの加速血流を認め，大動脈縮窄症が疑われたため，造影CTを施行し，同部位の高度狭窄が確認された。また，左鎖骨下動脈は石灰化および拡張性変化を伴い，内胸動脈，気管支動脈，肋間動脈に拡張性変化を認めた。心臓カテーテル検査で狭窄部の圧較差は73mmHgであった。症状を伴い，圧較差が高度の大動脈縮窄症であることから，手術加療の方針となった。大動脈縮窄症は縮窄の程度，合併奇形の有無，側副循環の発達等によって生存率が異なるため，病型の判断も重要である。本例は成人単純型大動脈縮窄症であり，聴診および経胸壁心エコー検査が診断に有用であった。

## 29. 関節リウマチに対するMTX治療中に高度の汎血球減少を来し死亡した5例の検討

上村 宗範，森田 優（徳島県立中央病院医学教育センター）  
 宇高 憲吾，関本 悦子，柴田 泰伸，重清 俊雄，  
 尾崎 修治（同 血液内科）

【緒言】メトトレキサート(MTX)は関節リウマチ(RA)に対する中心的な薬剤である。しかし骨髄抑制や間質性

肺炎などの重篤な副作用をきたす可能性があり，注意を要する。2010年～2015年の間に汎血球減少にて紹介された症例のうち，MTXの副作用と考えられた5症例を経験したので報告する。【症例】年齢の中央値は81(77-93)歳で，全例女性であった。受診時の症状は下痢，呼吸困難，意識障害など多彩であった。MTX投与量は4-6 mg/週で，投与期間は不明であった。PSL併用例は3例，葉酸併用例は1例であった。末梢血のHb値，好中球数，血小板数の中央値は7.2(6.2-10.8) g/dl，66(3-135)/ $\mu$ l，1.3(0.3-10.2) 万/ $\mu$ lであった。また全例で軽度の腎機能障害と低アルブミン血症を認め，敗血症性ショックを呈していた。抗生剤や昇圧薬，G-CSFなどで加療を行ったが，生存期間の中央値は2(1-6)日で全例が死亡した。【考察】骨髄抑制の危険因子として，高齢者，脱水，腎障害，葉酸欠乏，低アルブミン血症などが報告されており，全例で複数の危険因子を有していた。これらにより血中MTX濃度が上昇し，重篤な骨髄抑制をきたした可能性が考えられた。高齢のRA患者（特に女性）においては危険因子を評価しつつMTXの適性使用が望まれる。

## 30. 徳島大学病院脳卒中センターにおける院内発症脳卒中の検討

佐藤 裕一，西 京子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
 佐藤 裕一，山口 真司，桑山 一行，里見淳一郎，  
 西 京子，永廣 信治（同 脳神経外科）

【目的】当院脳卒中センター(SCU)での院内発症脳卒中の特徴や治療方法，予後について報告する。

【方法】2014年1月から12月までに当院入院中に急性期脳卒中を発症してSCUにて加療を行った7例（男性5例，女性2例，平均年齢70.1歳）について，治療方法や3ヵ月後の予後(mRS: 0-6)を検討した。

【結果】主科の内訳は，循環器内科2例，眼科1例，消化器内科1例，消化器外科1例，呼吸器外科1例，耳鼻咽喉科1例であった。脳卒中病型は7例すべて脳梗塞であり，3例が外科手術後に発症した。SCU入室時NIHSSの平均は11.1。発症から脳卒中の担当医師に連絡までの時間は平均162分であり，治療方法としては，1例にrt-PA静注療法，2例に血管内治療(急性期血行再建術)が行われた。3ヵ月後のmRSの平均は4であった。

【結論】 当院での院内発症脳卒中は脳梗塞がほとんどであり、外科手術後の発症が多かった。周術期の抗凝固療法が重要であり、症例によっては血管内治療が有効である。

### 31. 反復する眼球腫脹・眼球運動障害をきたし、IgG4関連疾患が疑われた1例

鶴飼 俊輔, 喜多 秀仁 (徳島赤十字病院)  
佐藤 浩一, 花岡 真実, 西山 徹, 石原 学  
(同 血管内治療科)  
松崎 和仁, 三宅 一 (同 脳神経外科)  
仁木 均 (同 神経内科)

症例は79歳の男性、某年9月より右眼の腫脹と複視をきたし、近医眼科を受診した。保存的加療により症状改善したが、2-3週間ごとに症状再発と改善を繰り返した。MRで右内頸動脈高度狭窄を指摘され、当科に紹介されたが、受診時にも右眼球突出や右眼球運動障害を認め、結膜充血を伴い海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻も疑われた。入院し、脳血管撮影を施行したが、内頸動脈狭窄のみで、硬膜動静脈瘻は確認できなかった。眼窩MRでは右涙腺の腫脹が著明で、血液検査でIgG4の中等度上昇を認めた。少量のステロイドで眼症状は著明に改善消失し、頸動脈ステント治療を行った。その後も眼球運動障害や前立腺腫脹などを繰り返した。

IgG4関連疾患は自己免疫性炎症の研究からわが国で発展した疾患概念であり、眼球周囲の腺組織に発生すると硬膜動静脈瘻様所見をとることがある。若干の文献的考察を加えて報告する。

### 32. 非糖尿病性腎不全で維持透析施行中に急性発症1型糖尿病を発症した後期高齢者の1例

麻植れいか, 原田 貴文 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
麻植れいか, 山口 普史, 板東 智子, 白神 敦久  
(同 糖尿病・代謝内科)  
板東 智子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
原田 貴文 (徳島県立中央病院循環器内科)  
稲井 徹 (同 泌尿器科)  
小松 歩 (小松泌尿器科)

【症例】 75歳, 男性【主訴】 意識障害, 痙攣【既往歴】 73歳 非糖尿病性腎不全で血液透析を導入【現病歴】 入院12日前に発熱を認め、2日前から歩行困難となった。前日から両側上肢の痙攣と意識障害 (JCS 2桁) を伴うようになったため近医に搬送され、血清Na値が118mg/dlと低下しているため血液透析を開始した。透析前の血糖値が1308mg/dlと高値のため、透析後に当院に搬送された。来院時、E3V4M6、左上肢の痙攣を認めた。血液ガスではアシドーシスを認めなかった。血糖707mg/dl、HbA1c8.3%、GA40.5%、血清浸透圧323mosm/kg、 $\beta$ -ケトン体簡易キットで5.8mmol/lと上昇していた。高血糖高浸透圧症候群、糖尿病ケトーシスと診断し、輸液とインスリン持続注射を開始した。グルカゴン負荷試験では、空腹時S-CPR1.0ng/mlであったが、負荷6分、10分後の $\Delta$ CPRは0と内因性インスリン分泌能は著明に低下していた。GAD抗体は陰性であった。診断基準により急性発症1型糖尿病と診断した。日本人1型糖尿病と疾病感受性のあるHLA DR4を有していた。最終的にインスリン リスプロ毎食直前8単位、グラルギン2単位で入院23日目に転院となった。【考察】 非糖尿病性腎不全での維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した症例の報告は3例と少ない。文献的考察を含めて報告する。

### 33. 腎梗塞を契機に発見され、脳梗塞を併発した感染性心内膜炎の1例

尾松 卓 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
飯間 努, 藤澤 一俊, 岡田 歩, 寺田 菜穂,  
奥村 宇信, 蔭山 徳人, 原田 顕治, 山本 浩史,  
藤永 裕之 (同 循環器内科)  
藤本 鋭貴, 割石精一郎, 加納 正志, 筑後 文雄  
(同 心臓血管外科)  
林 秀樹 (吉野川医療センター泌尿器科)

【症例】 25歳女性【主訴】 右背部痛【既往歴】 なし【現病歴】 2012年5月から2014年夏頃まで歯の矯正処置を受けた。2014年10月頃から発熱および体重減少を認め、間欠的な発熱が持続した。2015年2月より抗生剤治療を受けたが、やはり発熱の再燃を繰り返していた。2015年2月27日に右背部痛があり、近医での造影CTにて右腎梗塞を認め、精査加療目的に当院を紹介受診された。来院時の心エコー検査にて中等度僧帽弁逆流と僧帽弁に付着する疣贅を認め、頭部MRI検査では右基底核に脳

梗塞を認め、感染性心内膜炎と診断した。塞栓症再発の危険性が高く、準緊急的に僧帽弁形成術が行われた。来院時の血液培養検査3セットからはいずれも  $\alpha$ -Streptococcus が検出された。術後、PCGとGMの投与を継続し、3月23日にCRPの陰転化を確認後、経口ペニシリンの投与に変更し、3/26に自宅退院された。【考察】右背部痛から感染性心内膜炎と診断された症例である。腎梗塞の救急外来での頻度は0.004%と報告されている。一方、感染性心内膜炎の7%に腎梗塞を認めたとの報告もあり、感染性心内膜炎により腎梗塞が発症することは決してまれではないといえる。一般的に腎梗塞の原因としては心房細動や心筋梗塞による心内血栓の頻度が高いが、本症例のように感染性心内膜炎の疣贅が原因となることもあり考慮が必要である。

#### 34. 肺犬糸状虫症の1切除例

行重佐和香（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
行重佐和香，鳥羽 博明，川上 行奎，近藤 和也，  
河北 直也，坪井 光弘，梶浦耕一郎，滝沢 宏光，  
先山 正二，丹黒 章（徳島大学大学院胸部内分泌  
腫瘍外科）

症例は60歳台女性。検診で胸部異常陰影を指摘された。胸部写真にて右中肺野に2cm大の境界明瞭な結節影を認めた。3年半前の胸部写真では異常陰影は認めず。既往歴に特記すべきことなし。職業は農業。喫煙歴なし。血液検査で、腫瘍マーカー上昇なく、T-SPOT陰性。胸部CTにて右S3に径18mm大の結節影を認め、PET/CTでは同病変にSUVmax0.9の淡い集積を認めるものの、他臓器に異常所見は認めなかった。気管支鏡検査では確定診断が得られず、肺癌を疑い手術を施行した。手術所見では、右上葉の結節を胸壁に軽度の線維素性の癒着を認め、癒着剥離の後に部分切除を施行した。断面はほぼ均一な白色調で、平滑で比較的硬い結節であった。術中迅速にて炎症性腫瘍と診断された。術後病理組織診断では、凝固壊死像とともに、血管内に虫体の断面が見られ、犬糸状虫症と診断された。術後の詳細な病歴聴取にて、3年前に飼い犬がフィラリア感染で治療歴があったことが判明した。肺犬糸状虫症はヒトに感染すると肉芽腫や肺梗塞を形成する比較的まれな人畜共通感染症である。画像上、肺結節を呈するため肺癌との鑑別は困難であり、いずれにしても切除が必要であると考えられる。本症例

でも術前診断は極めて困難であったと考えられるが、術前により詳細な病歴聴取を行っていれば鑑別診断として本疾患をより強く疑えた可能性がある。今回比較的まれな犬糸状虫症の1切除例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 35. 手術既往の無い Parasitic leiomyoma の1例

林 亜紀（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
林 亜紀，加藤 剛志，毛山 薫，松井寿美佳，  
苛原 稔（同 産科婦人科）

##### 【緒言】

Parasitic leiomyoma は、有茎性漿膜下筋腫が支給から離れて腹腔内に遊離して生着したものである。近年、腹腔鏡下子宮筋腫核出術の普及により、核出した筋腫を回収する際に筋腫の小片が腹腔内に飛散して生着した症例の報告が増加しているが、手術既往のない自然発症症例はまれである。今回、われわれは手術既往のない Parasitic leiomyoma を経験したので報告する。

##### 【症例】

31歳，2回経妊2回経産。腹痛を契機に子宮筋腫を指摘された。MRI検査で、子宮と連続性のある筋腫様の腫瘤を認めたため子宮漿膜下筋腫と診断した。腹痛は改善し、経過観察とした。1年後のMRI検査では前回認めていた子宮との連続性が不明瞭になった。初診から2年2ヵ月後に、立てないくらいの腹痛があり、子宮筋腫の変性による疼痛を疑い手術を予定した。腹腔鏡下子宮筋腫核出術をすべく腹腔内を観察したところ、ダグラス窩に手拳大の子宮筋腫様腫瘤を認めた。腫瘤は子宮と連続しておらず、周囲と膜性の癒着を認めただけで腹腔内に遊離していた。癒着を剥離して腫瘤を腹腔外に回収した。病理診断は leiomyoma であった。手術所見と病理検査結果から、Parasitic leiomyoma と診断した。

#### 36. 子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎の2例

市川 冬輝（徳島県立中央病院医学教育センター）  
宮谷 友香，三谷 龍史，前川 正彦（同 産婦人科）  
岩橋 衆一，倉立 真志，八木 淑之（同 外科）  
能勢 隼人，小亀 雅広，向所 敏文（同 放射線科）  
面家 敏宏（同 消化器内科）

子宮留膿腫はまれに子宮穿孔をきたすことがあり汎発性腹膜炎を生じると死亡率は15-20%になる。今回、造影CTで子宮留膿腫の穿孔による汎発性腹膜炎を疑い、緊急手術で救命しえた2例を経験したので報告する。症例1は89歳女性。総胆管結石の既往。嘔吐と腹痛で近医を受診、CTにて総胆管結石嵌頓が疑われたため救急外来を紹介。体温39.1℃、WBC6600、CRP13.3。ERCPで胆管炎は軽度であり、造影CTにて子宮留膿腫の穿孔が疑われたため産婦人科紹介。腔腔は狭く、子宮腔部は不可視。開腹すると子宮底部に穿孔あり、腹腔内に大量の膿汁あり。子宮腔上部切断術、腹腔内洗浄およびドレナージを行った。術後は抗生剤治療を行い、術後17日目に軽快転院。症例2は84歳女性。経産0回。異所性妊娠、胃癌、大腸癌に対する手術歴あり。腹痛と下痢で近医を受診、CTで子宮腔内の液体貯留と大量腹水を認めたため、救急外来を紹介。WBC27600、CRP5.8。造影CTで子宮留膿腫穿孔、多発性腹腔内膿瘍、腹膜炎が疑われた。緊急手術を本人が拒否、県外在住のご家族が翌日来院され手術の同意が得られた。開腹すると子宮底部に穿孔あり、小腸は炎症性癒着で一塊となっていた。子宮腔上部切断術、両側付属器摘出術、癒着剥離術、腹腔内洗浄およびドレナージを行った。術後は抗生剤治療を行い、術後17日目に軽快転院。子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎は早期診断、早期治療が重要であり、高齢者の急性腹症の鑑別診断として念頭におく必要がある。

### 37. 腰椎椎間板ヘルニアを罹患したアスリートに対しての経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術 (PED) の術後成績

西殿 圭祐 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
西殿 圭祐, 東野 恒作, 酒井 紀典, 高田洋一郎,  
山下 一太, 阿部 光伸, 森本 雅俊, 西良 浩一  
(同 整形外科)

【目的】腰椎椎間板ヘルニアは青年期から壮年期が好発年齢であるが、アスリートではより発生頻度が高いと考えられる。アスリートであるため腰背筋の温存及びスポーツへの復帰期間が問題となる。経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術 (PED, percutaneous endoscopic lumbar discectomy) は、局所麻酔下での低侵襲手術であり、アスリートに対してよい適応と考えられる。本研究の目的は、腰椎椎間板ヘルニアを罹患したアスリート

に対して PED 施行した症例について術後成績を報告することである。

【方法】PEDを施行したアスリート22人、男性21人、女性1人、17歳～32歳を調査した。高校生4人、大学生7人、アマチュアスポーツ選手6人、およびプロスポーツ選手5人であった。プロスポーツ選手の中には国内トップアスリートも含まれていた。調査として手術時間、合併症の有無、腰痛、下肢痛、スポーツ復帰期間を調査した。

【結果】平均手術時間は52.5分、感染、硬膜損傷などの合併症は無かった。早期復帰をした大学1人、プロスポーツ選手1人が再発したが、再度PEDを施行し問題なく復帰を果たした。腰痛VASは術前が6.5から術後0.5、下肢痛VASは術前が4.5から術後0.5となり、スポーツ復帰期間は術後5週から8週間であった。

【結論】かつては腰椎椎間板ヘルニアが原因で現役を引退するアスリートもいたが、PEDは腰背筋の温存が可能な手技であり、スポーツへの復帰期間が短く、かつスポーツ継続可能な手技と考えられた。

### 38. 胃 MALT リンパ腫と共存した早期胃癌の1例

村上 貴寛 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
北村 晋志, 六車 直樹, 三井 康裕, 新居 徹,  
影本 開三, 武原 正典, 岡崎 潤, 岡田 泰行,  
高岡 慶史, 宮本 佳彦, 松本 早代, 田中久美子,  
藤野 泰輝, 木村 哲夫, 岡本 耕一, 宮本 弘志,  
高山 哲治 (徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野)  
坂東 良美 (徳島大学病院病理部)

症例は70歳代、男性。検診の上部消化管内視鏡検査 (EGD) にて胃に異常を指摘され当科紹介。身体所見には異常を認めなかった。当院EGDでは胃前庭部大彎に20mm大の表面陥凹型病変を認め、生検で高分化型早期胃癌 (tub1) と診断された。また、胃体下部大彎後壁側に境界不明瞭な発赤調病変を認めた。Narrow Band Imaging 拡大観察では不均一な形態と走行を呈した異常血管を認め、腺管構造は非病変部よりも腫大膨化していた。生検では異型リンパ球の集簇あり、CD20強陽性、CD3陽性、CD10陰性、κ<<λ、IGH 遺伝子再構成陽性であり胃 MALT リンパ腫 (Lugano 分類 Stage I) と診断された。前者に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を施行、

病理結果は type0-IIc, tub2, m, UL (-), ly0, v0, pHM0, pVM0であった。MALT リンパ腫に対し HP 除菌療法を施行, リンパ腫様細胞の消退傾向を認めた。術後10ヵ月である現在も外来経過観察中である。

胃癌と MALT リンパ腫共存例では HP 感染を共通の因子として発生する説が提唱されている。その過程では各種 cytokines, NF- $\kappa$ B, API2-MALT1転座遺伝子などの関与が示唆されており, 本例においても HP 感染を発端とした腫瘍発生が示唆される。両者の発生については不明な点が多く, さらなる症例の集積に基づいた検討が必要と考えられる。

#### 39. 肺底動脈大動脈起始症に対し胸腔鏡下肺切除術を行った3例

関 勇輔 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
 広瀬 敏幸, 森下 敦司, 森 勇人, 松下 健太,  
 岩橋 衆一, 川下陽一郎, 近清 素也, 大村 健史,  
 中川 靖士, 井川 浩一, 倉立 真志, 八木 淑之  
 (同 外科)

##### 【背景・目的】

肺底動脈大動脈起始症 (以下, 本症) は比較的まれな疾患である。今回, 本症3例に対し胸腔鏡下肺切除術を施行し, 良好な結果を得たので報告する。

##### 【症例】

症例1. 32歳, 女性。咯血を主訴に来院。造影CT上, 左下葉S10に下行大動脈から直接分岐する動脈に栄養される腫瘍状陰影を指摘され, 本症が疑われた。胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行し, 異常血管を4-0Prolene 連続縫合で処理した。術後6日で退院となった。

症例2. 64歳, 女性。自覚症状なし。造影CT上, 左下葉に20mm大の結節を指摘された。下行大動脈の横隔膜直上部より左下葉S10の腫瘍影に向かう血管が認められ, 本症と考えられた。胸腔鏡下左肺下葉部分切除術を施行し, 異常血管を自動縫合器で処理した。術後3日で退院となった。

症例3. 75歳, 男性。咯血を主訴に来院。胸部単純写真上, 左下肺野の透過性低下が認められた。造影CT上, 下行大動脈より左下葉へ動脈が直接分岐していた。胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行し, 異常血管を4-0Prolene 連続縫合で処理した。術後3日で退院となった。

##### 【結語】

肺底動脈大動脈起始症に対する胸腔鏡下肺切除術を3例経験し, いずれも良好な結果が得られた。肺底動脈大動脈起始症に対し胸腔鏡下手術は良い適応だと考えられた。大動脈からの異常血管の処理法には議論が分かれるが, 自動縫合器による処理も安全性が高く選択肢の1つになると考えられた。

#### 40. Weekly Paclitaxel (PTX) 療法により長期生存が得られた切除不能脾原発血管肉腫の1例

中西 明奈 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
 武原 正典, 宮本 弘志, 岡田 泰行, 藤野 泰輝,  
 田中久美子, 木村 哲夫, 北村 晋志, 岡本 耕一,  
 六車 直樹, 高山 哲治 (徳島大学大学院医歯薬学  
 研究部消化器内科学分野)  
 坂東 良美 (徳島大学病院病理部)  
 矢野 充保 (徳島県立中央病院消化器内科)

症例は60歳台, 女性。左側腹部痛と背部痛を主訴に近医を受診し, 血小板低下, 炎症反応の上昇, 脾腫を指摘され, 精査のため某病院へと紹介された。同院で撮影された造影CTでは脾臓・肝臓に多発するLDAを認め, 多発脾・肝膿瘍として加療が開始された。しかし, 改善なく腫瘍性病変が疑われた。肝腫瘍生検を行ったところ, 血管肉腫と診断され, 加療目的に当科に紹介された。身体所見では心窩部に肝を3横指触知した。血液検査では, 血小板減少 (6.7万/ $\mu$ l), FDPの上昇 (42 $\mu$ g/dl) を認めた。造影CTでは, 脾臓は11 $\times$ 7cmに腫大し, 脾臓全体に不整形のLDAあり, 肝両葉に多数の造影効果の乏しい低吸収腫瘍を認めた。骨シンチ・MRIでは腰椎・仙骨・骨盤に多数の転移を認めた。以上より, 脾臓原発血管肉腫 (Stage IV), 多発肝・骨転移と診断した。入院時にDICを併発しており, Weekly PTXによる化学療法を速やかに開始した。最良効果は37%縮小のPRであった。二次治療以下はADM単剤, パゾパニブ, docetaxel単剤, GEM+DTX療法, IFM単剤の各レジメを施行したが, 当科紹介から23ヵ月目に, 肝転移増大による肝不全で永眠された。

血管肉腫は非常にまれで予後不良な疾患であり, 治療法は確立されておらず, ほとんどの症例は診断されてから1年以内の生命予後である。

最近, Nicolasらは第II相試験であるANGIOTAX

Stuady において weekly PTX の有効性を報告した。本症例は weekly PTX により長期生存が得られた貴重な症例と考えられる。

#### 41. PS 不良 ALK 融合遺伝子陽性の若年肺腺癌に対しクリゾチニブが奏効した一例

梶田 敬介 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
梶田 敬介, 佐藤 正大, 豊田 優子, 坂口 暁,  
手塚 敏史, 後東 久嗣, 埴淵 昌毅, 西岡 安彦  
(同 呼吸器・膠原病内科)

症例は28歳女性。20XX年6月頃より嗄声を認めるようになった。近医耳鼻科で左声帯不全麻痺を指摘され、投薬を受けるも改善せず、7月に当院耳鼻科を受診した。頸部CTにて左頸部にリンパ節腫大を認め、血液検査上SCC抗原の高値を認めた。9月にPET-CTを撮像したところ、巨大な左肺下葉腫瘍、縦隔肺門部及び左頸部腫大リンパ節、左肩甲骨、脊椎へのFDG集積を指摘された。左頸部リンパ節生検の結果、転移性腫瘍と診断されたことから、肺原発悪性腫瘍が疑われ、10月に当科紹介された。気管支鏡検査及び全身精査の結果、骨、肺、リンパ節、脳に転移を有する肺腺癌(cT2aN3M1b Stage IV)と診断され、ALK融合遺伝子が左頸部リンパ節生検検体ではFISH法と免疫染色法の両方で、肺腫瘍生検検体では免疫染色法で陽性であった。当科紹介後より急速な胸水増量に伴う酸素化の悪化や血痰を認めるようになり、PSは3まで低下したが、脳転移に対する定位放射線照射とクリゾチニブによる治療を開始したところ、胸部単純X線写真上速やかな改善傾向を示し、開始後5日目にはPSは1まで改善し、酸素投与からも離脱できた。クリゾチニブによる有害事象として悪心、嘔吐、眼障害を認めたが、いずれもGrade1であり、忍容性は良好であった。現在、治療開始後7ヶ月が経過しているが、良好な治療効果が持続している。

#### 42. 転落外傷に対してドクターヘリで救命しえた1例

宮本 由夏 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
森 勇人, 森下 敦司, 松下 健太, 岩橋 衆一,  
川下陽一郎, 近清 素也, 大村 健史, 中川 靖士,  
井川 浩一, 広瀬 敏幸, 倉立 真志, 八木 淑之  
(同 外科)

濱口 隼人 (同 整形外科)  
田村 哲也 (同 脳神経外科)  
三村 誠二 (同 救急科)  
奥村 澄枝 (徳島県立三好病院救急科)

【症例】44歳男性。作業中に約10mの高所から転落し、当院のドクターヘリが要請された。フライトドクター接触時、口腔内出血、緊張性気胸、フレイルチェスト、ショック、意識障害(GCS E1V2M1)を認め、現場で気管挿管、右胸腔ドレナージ、末梢静脈路確保を行った。処置施行後、循環呼吸状態は改善した。

病院到着後に精査したところ、両側多発性脳挫傷、右肺挫傷、右血気胸、右多発肋骨骨折、両上肢の骨折・脱臼を認めた。右胸腔ドレナージを1本追加、輸血を開始し、ICUで全身管理を行った。第6病日に呼吸器から離脱、第7病日にICUを退室、第10病日に指示応答が入り、抜管を行った。第16病日にリハビリ目的に転院となり、転院時の意識レベルはGCS E4V4M6まで改善していた。本症例のTRISS法による予測生存率は19.9%であった。

【考察】外傷初期診療において、重度の意識障害(重症頭部外傷)に目が行きがちであるが、気道、呼吸、循環の管理が頭部外傷の治療より優先度が高いと言われている。本症例の予測生存率は低かったが、早期に確実な気道確保(+陽圧換気)、閉塞性ショックの解除を行うことにより、循環呼吸状態を安定させ、二次性脳損傷を最低限にしえたことが、患者の救命、意識レベルの改善に寄与したと考えられた。

#### 43. 副腎癌、腹膜播種後長期生存の1例

宇都宮聖也 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
宇都宮聖也, 楠原 義人, 赤澤 早紀, 大豆本 圭,  
津田 恵, 森 英恭, 新谷 晃理, 香川純一郎,  
布川 朋也, 山本 恭代, 山口 邦久, 福森 知治,  
高橋 正幸, 金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研  
究部泌尿器科学分野)

症例は47歳女性。検診の超音波検査で3.7cm大の左副腎腫大を指摘され、近医を受診した。2009年3月、非機能性副腎腺腫と診断し、腹腔鏡下左副腎摘出術を施行した。病理組織診断は副腎皮質癌であった。2010年8月、副腎摘除部再発及び腹膜播種が出現しミトタンを開始し

た。2011年3月、効果判定CTでCRとなった。PET-CTでも集積を認めず、ミトタン内服を休止した。しかし、休薬後6ヵ月で腹膜播種が再燃した。内服を再開するも抑制効果を認めなかった。放射線外照射を施行したが、可動性のある播種病変には照射できなかった。2014年8月、当院紹介となりミトタン併用EDP(Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin)療法を開始した。2コース終了時の効果判定はSD(+2.3%)であった。3コース終了後に転移巣破裂による後腹膜出血を認めたが保存的に治癒した。その後、5コース終了時のCTで肝転移を認めPDとなった。5-35mm大、計7の肝転移に対してラジオ波焼灼療法を施行した。2015年5月現在、ミトタン単独療法を継続している。副腎癌は100万人に1-2人のまれな疾患であり、外科的切除が困難な場合、その予後は不良である。副腎癌、腹膜播種後の長期生存症例を報告する。

#### 44. 直腸癌に対する腹腔鏡下直腸切断術後骨盤死腔炎に関する検討

島田 光生, 岩田 貴, 吉川 幸造, 東島 潤,  
中尾 寿宏, 西 正暁, 柏原 秀也, 高須 千絵,  
良元 俊昭 (徳島大学病院消化器・移植外科)  
太田 昇吾 (愛媛県立中央病院)

【背景】骨盤死腔炎は、直腸切断術後に生じる難治性合併症のひとつである。直腸癌に対する腹腔鏡下直腸切断術における骨盤死腔炎のリスク因子について検討した。

【対象・方法】2003年1月から2014年7月までに腹腔鏡下直腸切断術を施行した直腸癌患者50例を骨盤死腔炎群(n=14)、非骨盤死腔炎群(n=36)に分類し、患者因子、骨盤径、腫瘍因子、手術因子、短期予後、長期予後について比較検討を行った。

【結果】起炎菌は、Enterococcus (57.1%)、Staphylococcus (42.9%)を多く認めた。患者背景に関して、骨盤死腔炎群で腹部手術の既往を多く認めた。術前化学放射線療法の有無は骨盤死腔炎の発症に影響を認めなかった。骨盤径に関して、骨盤死腔炎群で最大骨盤横径105mm以上の症例を多く認めた。腫瘍因子、手術因子に関して両群に差を認めなかった。短期予後では、骨盤死腔炎群で術後在院日数が有意に長かった。長期予後に関して、全生存率、無再発生存率に差を認めなかった。

【結語】術前化学放射線療法は骨盤死腔炎の発症に影響を与えず、骨盤最大横径、腹部手術の既往が骨盤死腔炎

のリスク因子であった。

#### 45. 術中偶発的に発見された子宮内膜症に関する後方視的検討

森脇 由香 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
谷 杏奈 (ベリタス病院産婦人科)  
毛山 薫, 松井寿美佳, 加藤 剛志, 苛原 稔  
(徳島大学病院産科婦人科)

【目的】腹腔鏡下手術時に、予期せぬ子宮内膜症病変を有する症例にしばしば遭遇する。今回、腹腔鏡下手術時に偶発的に発見された子宮内膜症病変を有する症例について、患者の背景や手術時の対応について後方視的に検討した。

【方法】2011年1月から2012年12月の間に当院で子宮内膜症以外の診断で腹腔鏡下手術を行った症例のDVDを再検討して子宮内膜症病変の有無を確認した。その症例に対して手術時に行った対応と、術前の月経困難症の状況について後方視的に検討した。

【結果】子宮内膜症病変を認めたのは24例であった。術前診断は不妊症12例、卵巣腫瘍12例、子宮筋腫6例、異所性妊娠2例であった。病変を認めた部位は、ダグラス窩9例、子宮漿膜8例、骨盤腹膜8例、卵巣・卵管4例、仙骨子宮靭帯4例、膀胱子宮窩1例であった。それらの病変に対して術中になんらかの対応を施していたのは24例中10例であった。そのうち不妊症の症例が8例であった。また、術前に月経痛のあった症例は24例中19例であり、そのうち鎮痛剤を使用するものが4例であった。

【結論】手術映像を偶発的に発見した子宮内膜症患者においても、月経痛を有する症例が多かった。手術中になんらかの対応を施した症例が少なく、病変を過小評価している可能性がある。特に月経困難症を伴う症例では手術時に詳細な観察が重要であると思われた。

#### 46. 内視鏡的ネクロセクトミーが有効であった急性膵炎後の被包化壊死(WON)の1例

中 優子 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
北添 健一, 矢野 充保, 大塚加奈子, 寺前 智史,  
芳川 敬功, 林 真也, 高橋 幸志, 面家 敏宏,  
鈴木 康博, 青木 秀俊, 柴田 啓志 (同 消化器内科)

【はじめに】重症急性膵炎や慢性膵炎の急性増悪の後に、膵実質または膵周囲の液状化した壊死組織が被包化されて嚢胞性病変（walled-off necrosis: WON）を形成することがある。保存的に消退するものがある一方で、増大あるいは感染や腹痛を伴う WON には穿刺ドレナージや壊死物質除去術（ネクロセクトミー）を要する。以前は外科的ネクロセクトミーが行われていたが、近年では内視鏡的ネクロセクトミー（Endoscopic necrosectomy: EN）の有効性が報告されている。当院で EN が有効であった WON の 1 例を経験し報告する。

【症例】60歳，女性。糖尿病と慢性腎不全の加療中で維持透析を受けていた。201X年9月に胆石性膵炎をきたし搬送された。腹部CTで総胆管に小結石と，膵頭体部の腫大ならびに膵周囲脂肪織の上昇がみられた。緊急

ERCPは不成功で経乳頭的ドレナージが施行できず。保存的加療にて炎症反応は改善傾向を認めていたが再燃し，入院1ヵ月後の腹部CTで膵頭体部の周辺，結腸間膜に感染性WONが認められた。超音波内視鏡ガイド下経胃的嚢胞ドレナージは効果乏しくENを追加した。内視鏡下に胃と嚢胞間の瘻孔を大口径バルーンで拡張し内視鏡を嚢胞内に挿入し，把持鉗子で壊死物質の除去を行った。合計7セッションのENで全身状態は改善傾向となり，CTで嚢胞壊死腔は縮小がみられた。

【考察】WONに対するENは外科的ネクロセクトミーと比べ低侵襲であるが，発展途上の手技で致命的な偶発症もあり，専用の処置具の開発や術式の確立が必要と考えられる。

# 四国医学雑誌総目次

第71巻 1号～6号（平成27年）

## SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 71 No. 1～No. 6 (2015)

# 71巻1, 2号

## 目次

### 特集：徳島県の医療と教育：その現在と未来

巻頭言	勢井宏義 原田雅史	… 1
大学病院の役割	安井夏生	… 2
断らない医療を目指すための人材育成	日浅芳一	… 3
三好病院の目指す医療と人材育成	住友正幸	… 4
当院における臨床研修	永井雅巳	… 5
徳島市民病院の現状と今後	惣中康秀	… 6
徳島県の医療と教育－徳島県鳴門病院の考え－	荒瀬誠治	… 7
地域包括ケアシステムにおける医師会の役割	川島周	… 8

### 総説：教授就任記念講演

スポーツ選手の腰痛と低侵襲手術 ～謎の腰痛を解き明かす～	西良浩一	… 9
実地臨床における栄養管理・栄養療法の重要性	濱田康弘	… 17

### 原著：

四国地方における精神科病院の新卒看護師採用に関する実態	片岡睦子他	… 23
-----------------------------	-------	------

### 症例報告：

Trastuzumab/Capecitabine/Cisplatin (HXP) 療法による2次治療が 有効であった進行胃癌の1例	湯浅康弘他	… 29
--	-------	------

### 学会記事：

第34回徳島医学会賞受賞者紹介	泉泰輔 小幡史明	… 35
第13回若手奨励賞受賞者紹介	森本潤 大櫛祐一郎	… 37
第250回徳島医学会学術集会（平成26年度冬期）		… 38

### 投稿規定

# Vol. 71, No. 1, 2

## Contents

### *Special Issue : Medical Care and Education in Tokushima : Their Present and Future*

H. Sei and M. Harada : Preface to the Special Issue .....	1
N. Yasui : The role of the University Hospital .....	2
Y. Hiasa : Human resource development for the aim of medical care that does not otherwise specified .....	3
M. Sumitomo : Medical and human resource development, which aims of Miyoshi Hospital ...	4
M. Nagai : Clinical training in our hospital .....	5
Y. Sonaka : Present and Future of Tokushima City Hospital .....	6
S. Arase : Medical care and education in Tokushima -thinking of Tokushima Prefecture Naruto Hospital- .....	7
S. Kawashima : The role of Tokushima Medical Association in the region comprehensive care system .....	8

### *Reviews :*

K. Sairyo : Sports Related Lumbar Spine Disorders and Minimally Invasive Endoscopic Surgery .....	9
Y. Hamada : The Importance of Nutritional Management and Nutrition Therapy .....	17

### *Original :*

M. Kataoka, et al. : Employment of Newly Graduated Nurses by Psychiatric Hospitals in Shikoku region .....	23
---	----

### *Case report :*

Y. Yuasa, et al. : A case of the advanced gastric cancer of which second line chemotherapy using Trastuzumab/Capecitabine/Cisplatin therapy was effective .....	29
--	----

# 71巻3, 4号

## 目次

原著:

徳島県内の看護職員高度人材育成研修推進事業における  
特定行為に係る実態調査 .....安原由子他... 59

原著: 第34回徳島医学会賞受賞論文

医療過疎地域での遠隔診療支援システムを用いた脳梗塞急性期医療  
.....小幡史明他... 71

症例報告:

胸腔鏡下に切除した胸部上部交感神経に由来した神経鞘腫の1例  
.....谷口春樹他... 77

発症予測が困難であった肺癌術後間質性肺炎急性増悪の2例 ...坪井光弘他... 81

症例報告: 第13回若手奨励賞受賞論文

同時期に1型糖尿病を発症し多腺性自己免疫症候群Ⅲ型と診断し得た  
後期高齢者の同胞症例 .....森本潤他... 87

投稿規定

# Vol. 71, No. 3, 4

## Contents

### *Originals :*

- Y. Yasuhara, et al. : Nurse administrators and hospital directors' perspectives  
about nurses' abilities in performing specific medical practices in hospitals  
within Tokushima Prefecture ..... 59
- F. Obata, et al. : Acute ischemic care in a depopulated area using a telemedicine system  
for emergency medicine (k-support) ..... 71

### *Case reports :*

- H. Taniguchi, et al. : Videothoroscopic resection of superior thoracic schwannoma from  
sympathetic nerve ..... 77
- M. Tsuboi, et al. : Acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for  
lung cancer. Analysis of two cases. .... 81
- J. Morimoto, et al. : Late elderly siblings who simultaneously developed type 1 diabetes and  
were diagnosed with autoimmune polyglandular syndrome type III ..... 87

# 71巻5, 6号

## 目次

特集：これからの遺伝診療を考える

巻頭言 .....	安友康二 苛原稔	...	95
遺伝診療の基本知識, 現状とこれからの展望 .....	井本逸勢	...	97
小児神経疾患と遺伝子 .....	東田好広	...	101
遺伝性乳がんについて .....	丹黒章 <sup>他</sup>	...	105
先天性難聴と遺伝子変異 .....	島田亜紀	...	111

総説：教授就任記念講演

メタボリックシンドローム関連肝疾患モデル動物の開発と応用 ～ヒト病態解析への疾患病理学的アプローチ～ .....	常山幸一	...	113
---	------	-----	-----

原著：第35回徳島医学会賞受賞論文

当院における光選択的前立腺蒸散術 (PVP) の臨床的検討 .....	西谷真明 <sup>他</sup>	...	121
-------------------------------------	-------------------	-----	-----

症例報告：

胃・上行結腸・直腸の3重複癌に対して一期的に腹腔鏡下手術を施行した1例 .....	藏本俊輔 <sup>他</sup>	...	127
腹腔鏡下胃全摘術後に2度の Petersen's hernia 修復術を要した1例 .....	松下健太 <sup>他</sup>	...	133

症例報告：第13回若手奨励賞受賞論文

腹部鈍的外傷後, 遅発性に生じた横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例 .....	大楠祐一郎 <sup>他</sup>	...	137
--	--------------------	-----	-----

症例報告：第14回若手奨励賞受賞論文

クリゾチニブが奏効した Performance Status 不良 anaplastic lymphoma kinase 遺伝子転座陽性肺腺癌の1例 .....	梶田敬介 <sup>他</sup>	...	141
非糖尿病性腎不全で維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した 後期高齢者の1例 .....	麻植れいか <sup>他</sup>	...	149
関節リウマチに対するメトトレキセート治療中に高度の 汎血球減少を来し死亡した5例の検討 .....	上村宗範 <sup>他</sup>	...	155

学会記事：

第35回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	山田真一郎 森本佳奈 西谷真明	...	159
第14回若手奨励賞受賞者紹介 .....	梶田敬介 上村宗範 麻植れいか	...	160
第251回徳島医学会学術集会 (平成27年度夏期) .....		...	163

総目次 (平成27年)

投稿規定

# Vol. 71, No. 5, 6

## Contents

### *Special Issue : Recent progress and future development of genetic medicine*

K. Yasutomo and M. Irahara : Preface to the Special Issue .....	95
I. Imoto : Essential knowledge of genetic medicine -current issues and future plans-.....	97
Y. Toda : Genetic examination of pediatric neurological disorders .....	101
A. Tangoku, et al. : Hereditary breast cancer .....	105
A. Shimada : Genes and Congenital hearing loss .....	111

### *Review :*

K. Tsuneyama : New animal models for the translational study of metabolic syndrome-associated liver diseases .....	113
---	-----

### *Original :*

M. Nishitani, et al. : Clinical results of photoselective vaporization of the prostate in our institution .....	121
--	-----

### *Case reports :*

S. Kuramoto, et al. : A case of the synchronous gastric, ascending colon, and rectal cancer which was treated with laparoscopy .....	127
K. Matsushita, et al. : Recurrence of Petersen's hernia after laparoscopic-assisted total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction .....	133
Y. Okushi, et al. : A case of transverse colon hiatal hernia that occurred in the late onset after blunt abdominal injury .....	137
K. Kajita, et al. : A case of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with a poor performance status successfully treated with crizotinib .....	141
R. Oe, et al. : A late elderly patient who developed acute-onset type 1 diabetes in the course of maintenance hemodialysis for non-diabetic renal failure .....	149
M. Uemura, et al. : The clinical features of 5 cases that died of severe pancytopenia under treatment with low-dose MTX for rheumatoid arthritis .....	155

# 四国医学雑誌投稿規定

(2009年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著、症例報告
2. 総説
3. その他

## 原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15  
徳島大学医学部内  
四国医学雑誌編集部  
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115  
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

## 原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
  1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
  2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

## 原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってCDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)作成時は、プライバシー保護のため、図(写真)等に氏名などの漏洩がないようにしてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

## 《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
  2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本 (一部) 4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法 (緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214
- 単行本 (一部) 5. Sadron, C.L.: Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37
- 訳 文 引 用 6. Drinker, C.K., Yoffey, J.M.: *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

## 掲 載 料

- ・ 1 ページ, 5,000円 (税別) とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

## メディアでの投稿要領

### 1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
  - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

### 2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。

(例) 四国一郎            —            1  
          名前                            ファイル番号

2. 保存は Mac, Windows とも CD, もしくは USB メモリーにしてください。

### 3) 入力方法について

1. 文字は, 節や段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
2. 英語, 数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

### 4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

# 四国医学雑誌

編集委員長： 大 森 哲 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉  
勢 井 宏 義  
三田村 佳 典  
森 俊 明

宇都宮 正 登  
阪 上 浩  
森 健 治

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

## SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

*Editor-in-Chief* : Tetsuro Ohmori

*Editors* : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA  
Hiroyoshi SEI Hiroshi SAKAUE  
Yoshinori MITAMURA Kenji MORI  
Toshiaki MORI

*Published by Tokushima Medical Association  
in Faculty of Medicine Tokushima University,  
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan  
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115  
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp*

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。（TEL：088-633-7104）

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第71巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成27年12月20日 印刷

平成27年12月25日 発行

発行者：苛原 稔

編集責任者：大森 哲郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部  
代表者 大森哲郎

印刷所：教育出版センター